

219

マクロライド抗生物質 クラリスロマイシンの製造研究

——エリスロマイシン A 9-オキシム誘導体の
6位水酸基の選択的メチル化——

乙第19号

渡 邊 慶 昭

目 次

緒 論	1
第 1 章 2'-O, 3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルエリスロ マイシン A (E Z) とその類縁体のメチル化	8
第 2 章 2'-O, 3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルエリスロ マイシン A 9-オキシム (E Z オキシム) を用いる 6-メチルエリ スロマイシン A (CAM) の合成法	11
2-1 E Z オキシムのメチル化	12
1) 塩基の検討	12
2) オキシム置換基の影響	16
3) 溶媒の影響	16
4) メチル化剤の影響	18
5) (Z)-オキシム体 [(Z)-15] の単離	18
6) (E)-及び(Z)-15のメチル化反応の比較	20
7) (E)-及び(Z)-オキシムの構造決定	20
8) 6-O-メチル体関連化合物 (20 b ~ d) の単離	25
2-2 E Z オキシム合成の検討	25
2-3 オキシム (=NOH) 保護基の検討	26
2-4 脱オキシム化反応の検討	27
2-5 CAMの合成	29
2-6 E Z オキシム法の問題点とその解決法	29
1) エリスロマイシンの Cbz 化	29
2) オキシム化反応	29
3) catalytic transfer hydrogenation (CTH) 法による保護基の脱離	32
4) 脱オキシム化反応	34
5) まとめ	36

2-7	E Zオキシムに代わるその他の試み	38
1)	四級塩法	38
2)	ベンジルシリル化法	41
第 3 章	アセタールシリル法を用いる CAM の合成	47
3-1	アセタール基の検討	48
3-2	シリルアセタールオキシム (39) とメチル化選択性との関係	49
3-3	CAM の製造	50
第 4 章	6 位選択的メチル化の理論的考察	52
結 論		59
謝 辞		61
実験の部		62
参考文献		79

結 論

エリスロマイシン(EMと略す, 以下同じ)(1)は14員環マクロライド抗生物質で1952年 *Streptomyces erythreus* から単離されたグラム陽性菌, マイコプラズマ, レジオネラ, カンピロバクター菌等に優れた治療効果を有し広く世界的に用いられている.¹⁾ (Fig. 1)

EMの欠点のひとつは酸性条件下で極めて不安定で, 経口投与した時胃酸の影響を受け, 6, 9-ヘミアセタール構造(エノール型)を経た脱水反応により分子内エノールエーテル体(3)を形成し, 次いで12位の水酸基の関与により6, 9:9, 12-スピロケタール体(4)に変化し抗菌力を消失する.²⁾ (Fig. 2) 従ってEMの血中濃度が抗菌作用に必要な濃度以上に上がらないという問題がある. そのほかグラム陰性桿菌に無効であるとか, *Streptomyces aureus* 等に耐性を誘導するとか, マクロライド剤の中では消化管障害がやや多いといった点もみられる.

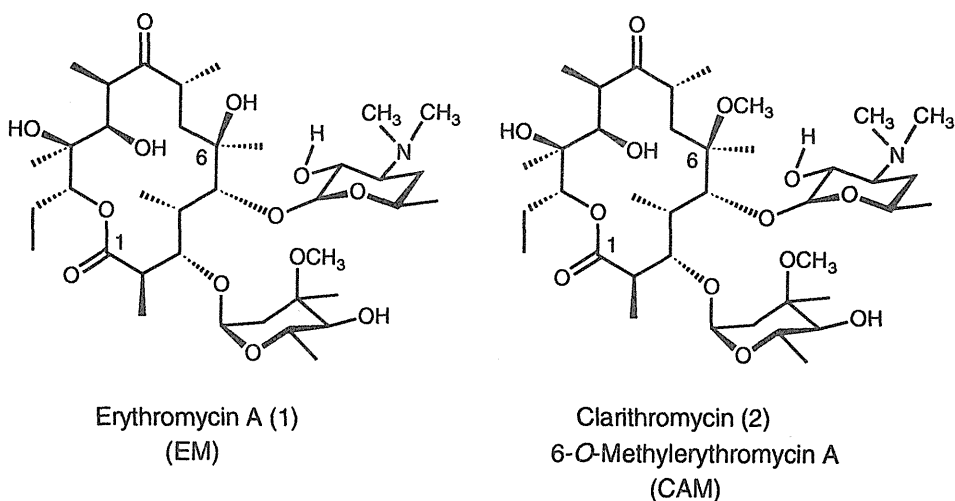


Fig. 1 Erythromycin A (1) and clarithromycin (2)

これらの問題点を解決するためEM誘導体が合成されてきた. しかし臨床上用いられているのはEMのアミノ糖2'位水酸基にもとづくエステル等のプロドラ

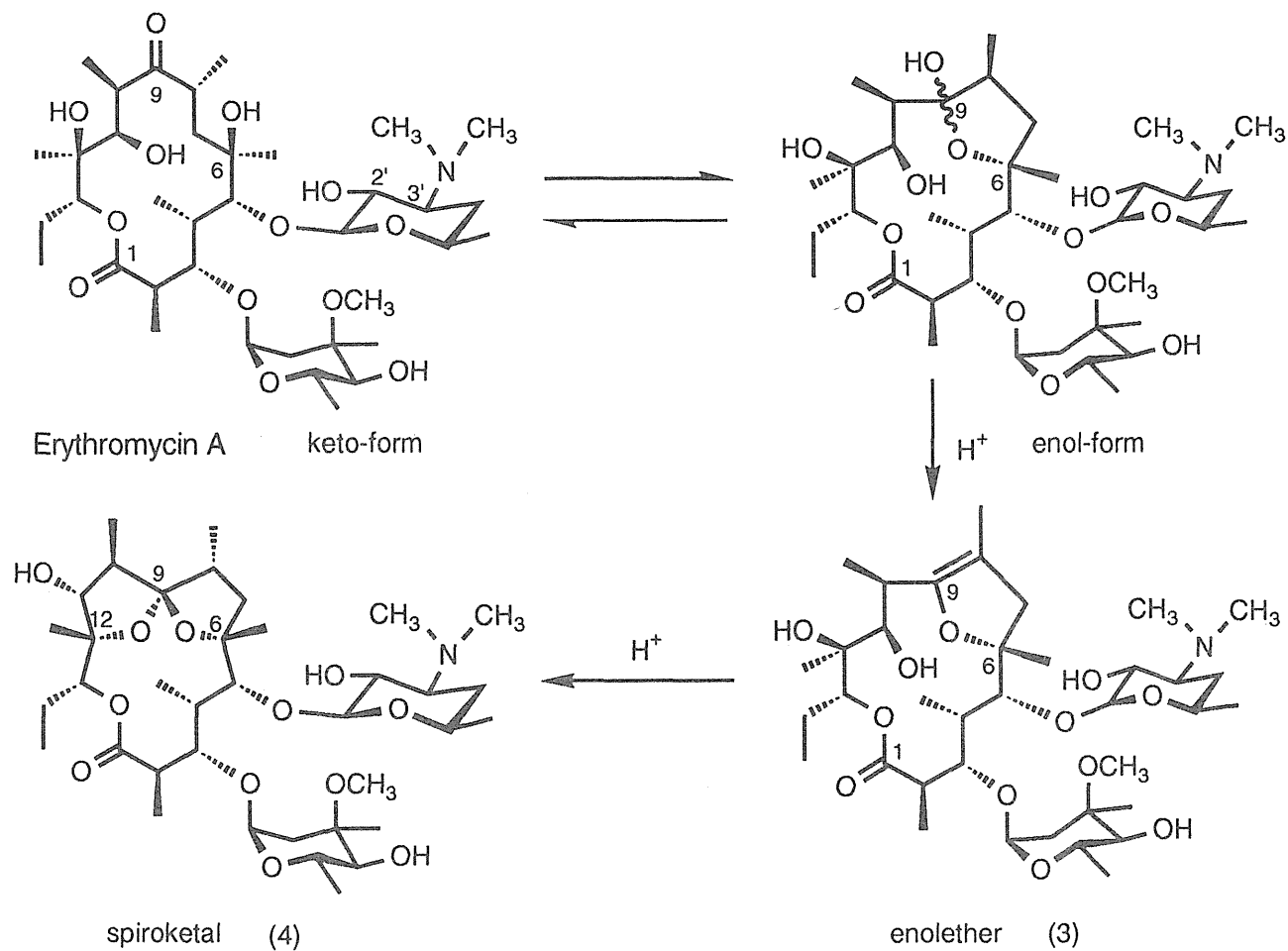


Fig. 2 Degradation process of erythromycin in acidic conditions

ッグ³⁾のみで半合成的な化学修飾が行われるようになったのは最近のことにすぎない。⁴⁾ 今回著者は酸安定性の向上, 抗菌力の増強, 抗菌スペクトルの拡大, 副作用の軽減を目的に多数の誘導体を合成し検討を行った。その結果著者等のグループは新規エリスロマイシン誘導体である6-O-メチルエリスロマイシン A (クラリスロマイシン, CAM)(2)を発見した。⁵⁾ (Fig. 1)

CAMは抗菌力, 抗菌スペクトルの点ではEMと同等かやや優れている程度であったが, しかし酸安定性に極めて優れpH 2の酸性溶液中でもEMが数分の内に失活してしまうのに較べてCAMは1時間後においてもなお60%近く残存していた。(Fig. 3)

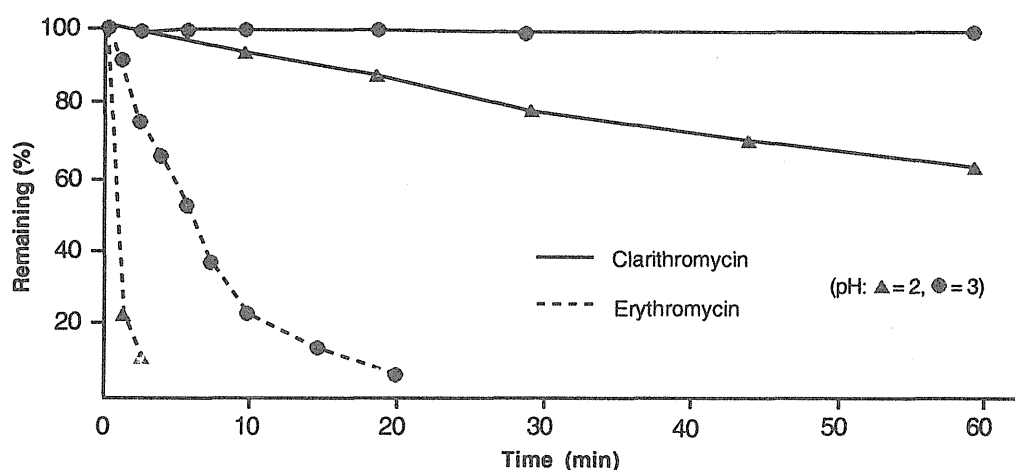


Fig. 3 Stability of clarithromycin and erythromycin in acidic solution, at 37°C

この結果は体内動態にも反映し, ラット経口投与(50 mg/kg)による血清中の濃度は最高時2.5 μ g/mlとEMのおよそ3.5倍に達し, AUCも5倍と極めて良好な結果を示した。(Fig. 4)

そこでCAMの大量合成法の確立が急務となった。出発原料のEMは5つの水酸基と1つのジメチルアミノ基を持っており, 6位の水酸基のみの選択的メチル化が key step になる。

CAMの合成はまず2'-O, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルエリスロマイシン A (EZ)(5)⁶⁾を出発原料として非プロトン性極性溶媒の存在下にヨウ化メチルと水素化ナトリウムでメチル化する工程から始まる。

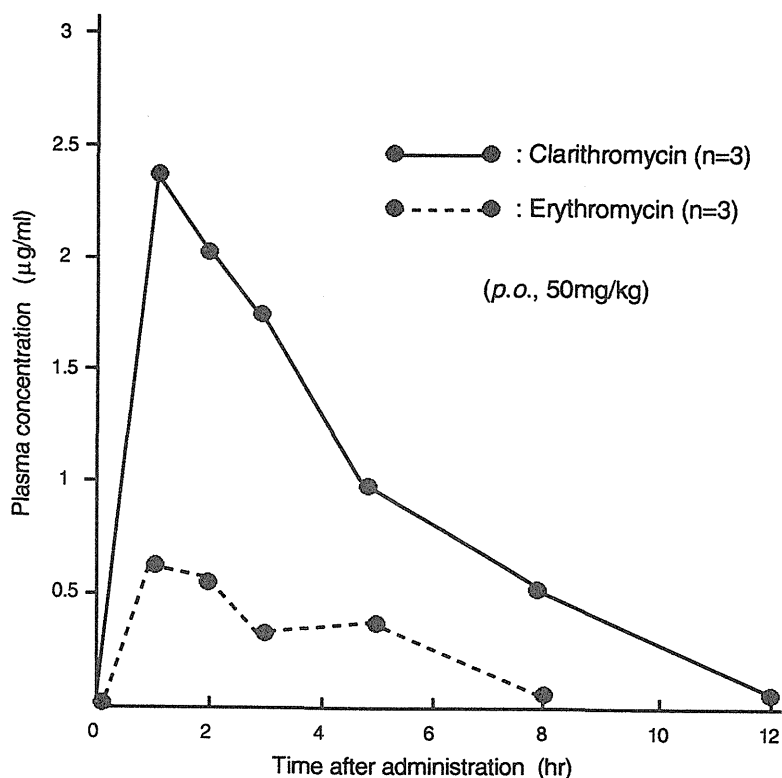


Fig. 4 Plasma levels of clarithromycin and erythromycin after single administration to rats

Fig. 5 からわかるように目的とする6-O-メチル体(収率18.6%)よりも11-O-メチル体(50.1%)のほうが多く得られた。しかも単離した6位メチル体も精製して行くにしたがって6,11-ジ-O-メチル体が相当量含まれていることがわかった。ヨウ化メチルの代わりにジメチル硫酸でメチル化したときには11位メチル体が79%も生成した。(Fig. 5)

そこで、6位水酸基のメチル化反応をさらに収率良く行えるかどうか、使用する溶媒の種類と比率、塩基のモル比、メチル化剤の種類等につき検討を行った。しかしベストの条件でも目的の6-O-メチル体の収率は42%で11-O-メチル体が53%とはるかに6-O-メチル体を凌駕していた。しかもこの6-O-メチル体には6,11-ジ-O-メチル体が20%近くも混在していて分離精製も難しい。

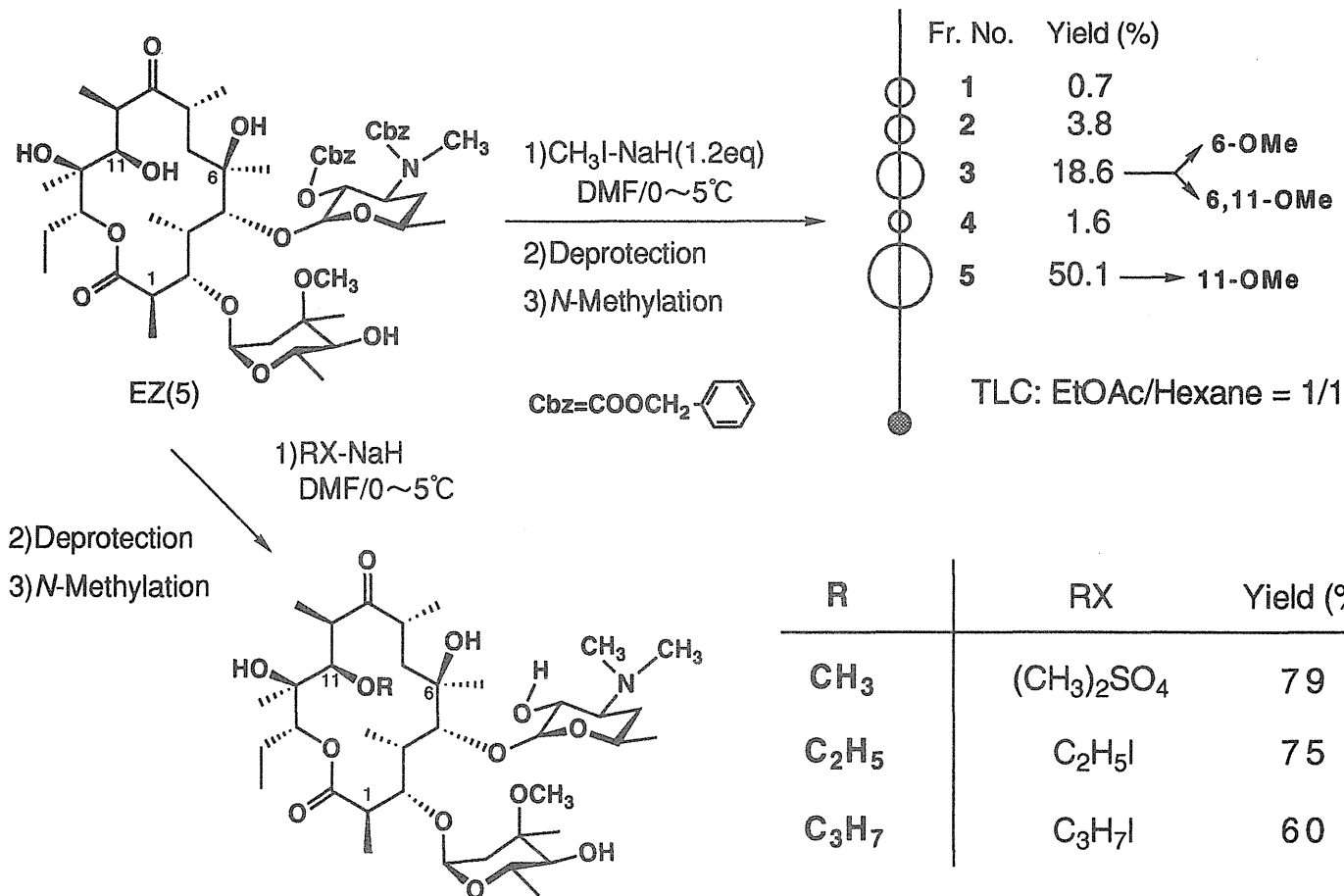


Fig. 5 Alkylation of 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A (EZ)

このように目的物より目的外の生成物が多くできる様な合成法ではCAMの大量合成は不可能である。(Table 1)

Table 1 Methylation of 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A

EZ (mmol)	Solvent ^a (ml)	NaH (e.q.)	Isolated Yield (%)	
			11-OMe	6-OMe(6-/6,11-/6,12-) ^b
40	DMF(150)	1.3	53	24(60/40/?) ^c
2	DMSO(60)	1.1 ^d	53	42(80/20/?) ^c
5	DMSO-THF(10-10)	1.2	59	33(75/21/0.7)
5	DMSO-THF(10:20)	2.0 ^e	47	47(65/28/5)
5	DMSO-DME(50-50)	1.0	52	46(72/22/0.2)
5	DMSO-DME(50-50)	1.3	45	51(34/55/6)
5	DMSO-DME(50-50)	1.7	32	61(2/67/8)
	C ₆ H ₆ , THF or DME		0	0

^a DMF: *N,N*-dimethylformamide DMSO: dimethylsulfoxide THF: tetrahydrofuran DME: 1,2-dimethoxyethane

^b Ratio was determined by HPLC

^c Ratio by NMR

^d At room temperature

^e At -10~-12°C

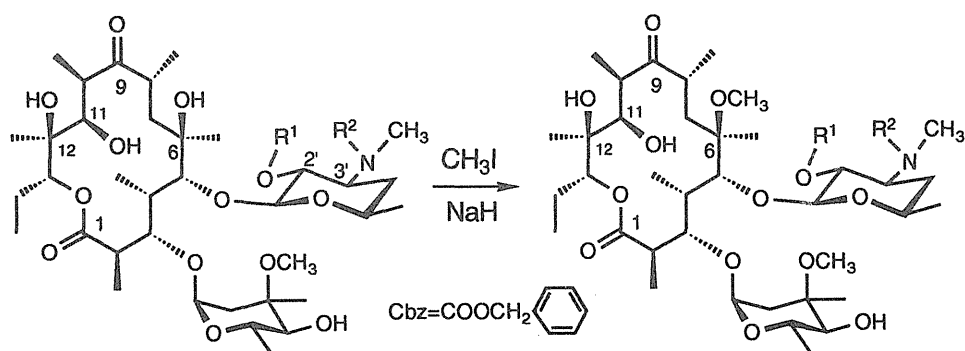
著者はEMの6位水酸基の選択的メチル化を目的としたEZに代わる新しいEM誘導体の探索を行い、EZの9位ケトンをおキシムに置換した化合物では6位の水酸基が選択的にメチル化されることを発見した.⁷⁾ 次いでEMからCAM製造のためのオキシム誘導体保護基の選択、メチル化の反応条件、脱保護、脱オキシム化反応の検討を行い、大量製造を前提としたEM50kgスケールでの反応釜による製造を試みた。しかし既存のベンジルオキシカルボニル(Cbz)基による2'位水酸基、3'位ジメチルアミノ基、あるいはベンジル基によるオキシム水酸基の保護では反応操作、CAMの収率ともに満足できるものではなかった。そこ

でこれらの保護基に代わる新しい保護基の検討を行った。その結果 one pot 反応で保護及び脱保護出来る Cbz基に代わるシリル基，2-クロロベンジル基に代わるアセタール型のオキシム保護基を発見した。このシリル-アセタールオキシム誘導体を経由する方法で200 kg スケールでのCAMの製造に成功した。CAMの製造法が確立出来たことで医薬品としての開発が可能となった。

本論文は6位水酸基の選択的メチル化を目的としたエリスロマイシン誘導体の探索，至適メチル化反応条件の検討，E Z オキシムに代わる別途合成法の開発，CAM合成に適した保護基の選択及び製造法の確立等の経緯についてまとめたものである。

第1章 2'-O, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル
エリスロマイシン A (EZ) とその類縁体のメチル化

EMはヨウ化メチルと反応し四級塩となり失活する。従ってこれまでEMを直接メチル化した例はない。著者はEMの2'位水酸基及び3'位ジメチルアミノ基のメチル基の一つをCbz基で置換したEZに着目しメチル化を行った。反応後脱保護、N-メチル化して薄層クロマトグラフィー(TLC)によるチェックを行ったところではおよそ5つのスポットが検出された。(Fig. 5) またバイオオートグラムによればそれらの成績体のうち3番目のスポットに非常に強い抗菌活性が認められた。単離精製して構造決定したところ6位がメチル化された誘導体(6-O-メチルエリスロマイシン A)であった。そこで6位水酸基を選択的にメチル化出来ないかどうかEZのメチル化反応条件を種々検討したが成功しなかった。またメチル化剤としてヨウ化メチルの代わりにジメチル硫酸を用いると11-O-メチル体が80%近くも生成した。ヨウ化エチル、ヨウ化プロピルでは何れも11位水酸基が殆ど選択的にアルキル化される。11-O-メチル化が優先してしまうEZは出発原料として使用することは不可能であると判断した。Fig. 6



Yield of 6-O-Methyl products

EZ (5)	$R^1=R^2=\text{Cbz}$	30-35%	
(6)	$R^1=\text{H}, R^2=\text{Cbz}$	20%	(6<11)
(7)	$R^1=\text{COR}, R^2=\text{CH}_3$	20-30%	

Fig. 6 Selectivity of methylation at the 6-hydroxyl group

に見るように、まずEMの3'位の上にCbz基を導入した化合物(6)でメチル化を試みたところ6-O-メチル体は20%、また、2'位のO-エステル置換体(7)では20~30%の収率で、いずれの場合もやはり11位のメチル化が優先していた。

一方、メチル化が先行し易いEZの11位水酸基に予め優先的に導入できるメトキシエトキシメチル基(5a)あるいはトリメチルシリル(TMS)基(5b)を置換した化合物、あるいは隣接する水酸基どうしを保護した11,12-サイクリックカーボネイト誘導体(5c,d)等の化合物についてメチル化を行ったが、11位が置換されている化合物では何れも6,9-ヘミアセタール構造(エノール型)(8)が優先した後、9位水酸基へのメチル化が起こり化合物(9a~d)が生成し、6位メチル体は得られなかった。(Fig. 7)

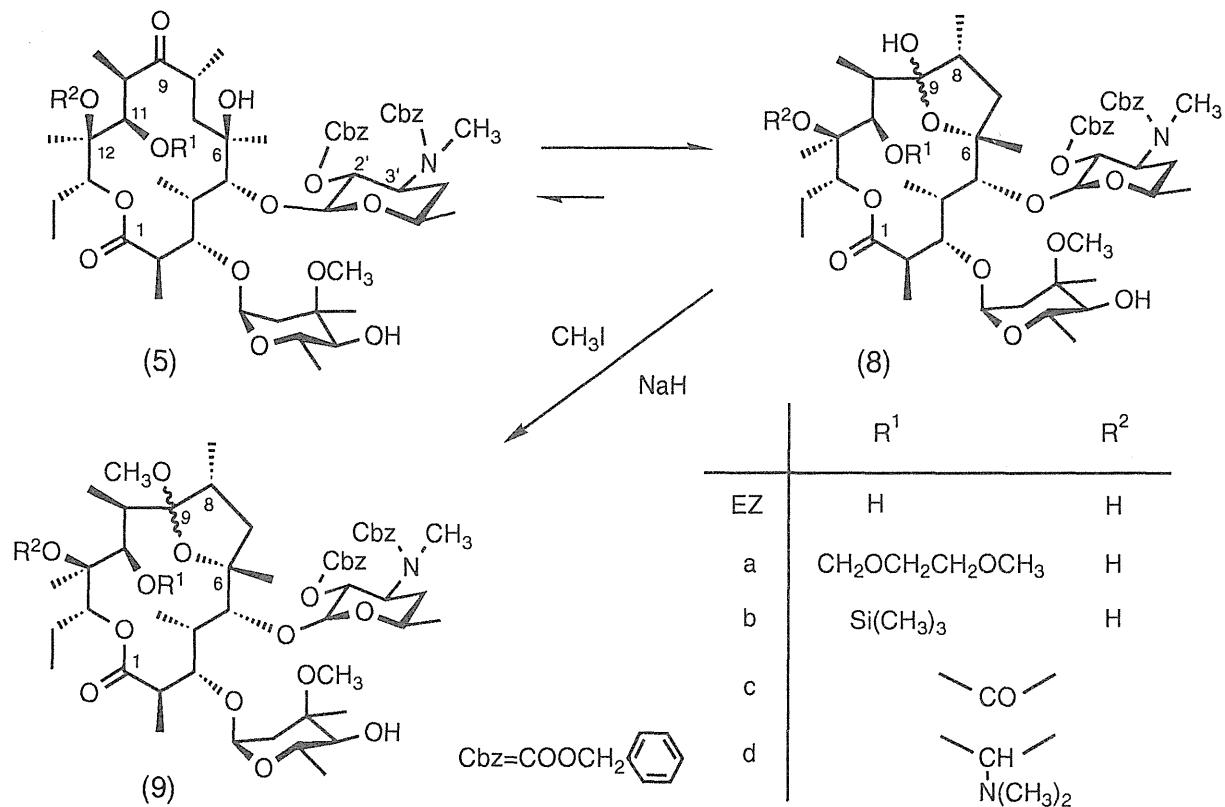


Fig. 7 Methylation of 11 and (12)-O-substituted-erythromycin A derivatives

第2章 2'-O, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル
エリスロマイシン A 9-オキシム(E Zオキシム)を用いる
6-O-メチルエリスロマイシン A (CAM)の合成

EMアグリコンの12位の水酸基が水素原子に置換したエリスロマイシン B 誘導体 2'-O, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルエリスロマイシン B のメチル化では6位水酸基がほぼ選択的(87%)に反応することがわかっている。⁸⁾ 従って, EMアグリコンの立体構造をエリスロマイシン B の構造に近づけることが出来れば6位水酸基が選択的にメチル化されると考えた。そのため, アグリコンの変換を行なった。

EMアグリコンの化学修飾の報告例は少ない, 9位カルボニル基については還元による水酸基への変換あるいはオキシム,^{9, 10)} オキシムの還元によるイミノ基¹¹⁾ への変換あるいはヒドラゾン⁹⁾ が知られているくらいである。

そのうちまずオキシム体の検討を開始するため, E Zをオキシム化した2'-O, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルエリスロマイシン A 9-オキシム(E Zオキシム)(10)を合成した。常法に従ってメチル化を行ったところ驚いたことに6位水酸基が選択的にメチル化され, 化合物(16a)を90%以上の収率で得た。(Fig. 8)

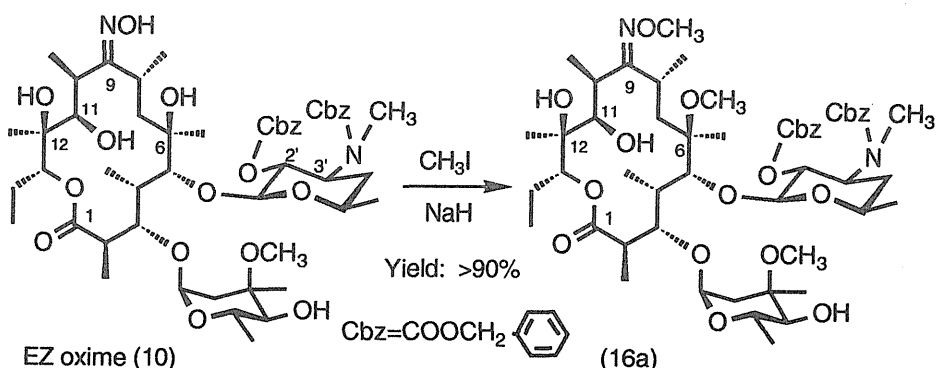


Fig. 8 Methylation of erythromycin A 9-oxime derivative

二級水酸基よりも三級水酸基のほうがメチル化され易いというこの予想外の結果が得られたことでオキシム構造をもっていれば常に選択性が保たれるかどうか、オキシム水酸基の置換体を種々合成してメチル化を行なった。Table 2に見られるようにいずれのオキシム誘導体も高収率で目的とする6-O-メチル体を与えた。¹²⁾ ここにおいて著者はオキシム骨格を有するEM誘導体がCAMの合成にとってきわめて都合のよい原料となりうることを発見した。

なお、後で述べるがオキシムには2種類の位置異性体が存在する。EMオキシムでは(*E*)-異性体が安定に存在する主成体である。一方(*Z*)-異性体は不安定で実験の後処理や、クロロホルム溶液中あるいは加熱により安定な(*E*)体に変換する。

以下の研究では断わりのない限り(*E*)-異性体についての反応である。

2-1 E Z オキシムのメチル化

CAMを収率良く合成するためには6位水酸基のメチル化の選択性を高めることと大量合成に適した反応操作が行えることが重要である。そこでメチル化反応に適した塩基、オキシム置換基、溶媒、メチル化剤の検討を行った。¹³⁾

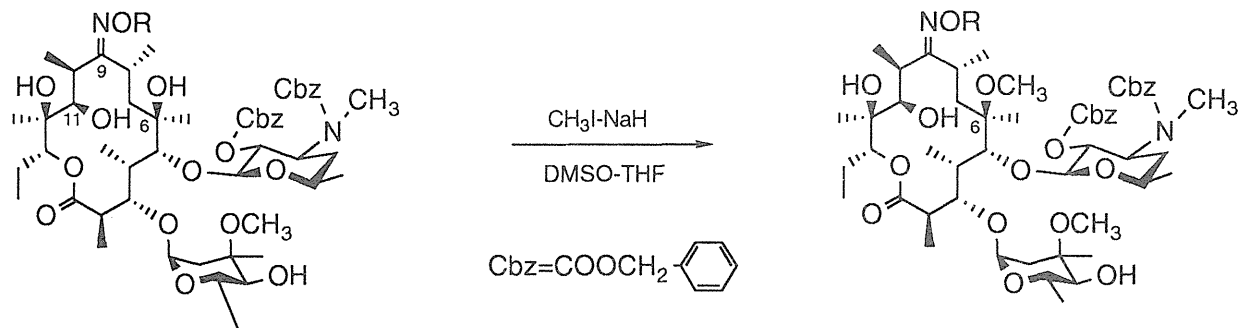
更にオキシムの構造解析、マイナーオキシム異性体である(*Z*)-オキシムの単離とメチル化及び副生成物の分離を行った。

1) 塩基の検討

当初E Zのメチル化にヨウ化メチル-水素化ナトリウム(NaH)の系を使用していた。この系によれば全てのアルコール類がメチル化されることが知られている。¹⁴⁾ しかしNaHは非常に吸湿性が高くそのうえ大気に触れると発火する危険があり秤量などの取扱いが難しくkg単位の大量使用に適用しにくいことがわかった。そこでNaHに代わる塩基を考えた。

一般に、アルコールの反応性は一級、二級、三級の順に弱くなる(酸性度も同様)。E Zの6位水酸基は三級であり、しかも立体的にもかなり込み入っている。文献¹⁵⁾によれば一級アルコールがアルキル化される条件(水酸化ナトリウム-ヨウ化テトラブチルアンモニウムを用いる phase-transfer-catalyzed alkylation)では三級アルコールは全く反応しない(隣接基に不飽和結合を持つ活性化された三級アルコールは例外)。これまでの報告では、適当な溶媒を用いれば、アミドの*N*-

Table 2 Selective methylation at the 6-hydroxyl group using erythromycin A 9-oxime derivatives



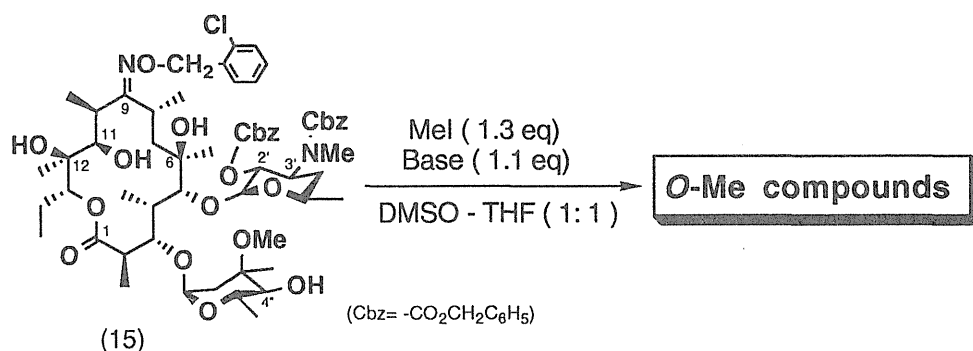
R	mp (°C)	Yield (%)	R	mp (°C)	Yield (%)
CH_3	foam	88	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	191-195	89
CH_2CH_3	105-108	82	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	180-181	86
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	foam	49	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	98-103	88
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	foam	81	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2$	foam	28
CH_2OCH_3	197-199	70	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	foam	67
$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	foam	71	$\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	foam	65
CH_2SCH_3	foam	42	$\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	foam	59
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	154.5-156	76	$-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$	193-195	55
$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	135-136	72			
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	foam	76			
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}$	foam	89			
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	86-94	79			

アルキル化,¹⁶⁾ インドール核の *N*-アルキル化¹⁷⁾ に水酸化カリウムが使用出来る。そこで、E Z の 6 位水酸基をヨウ化メチル-水酸化カリウム粉末を用いジメチルスルホキシド(DMSO)-ジメトキシエタン(DME)混合溶媒中メチル化を行ったところNaHの場合とほぼ同一の結果を得ることが出来た。水酸化カリウム-DMSOの系で一級アルコールがアルキル化された報告¹⁸⁾ はあるが、一般に反応性が低いとされる三級アルコールが水酸化カリウムによって容易にアルコキシドとなり、ヨウ化メチルで収率良くメチル化されることはEMの構造特異性を示すものであり注目に値する。このことについてはさらに第4章で言及する。水酸化カリウムの使用が可能となったことで反応操作が容易になったばかりでなく、コストの低下にも貢献することが出来た。

その後の研究でTable 2 の化合物のうちE Z の 9-[*O*-(2-クロロベンジル)オキシム](15)がメチル化の選択性、化合物としての結晶性に優れ、また原料となる塩化 2-クロロベンジルも安価に供給されることよりこの化合物をkey intermediate とし、更にTable 1 に見られるようにDMSO-DME とほぼ同様の結果を与えたDMSO-THFの系でメチル化の反応性、選択性と使用する塩基との関係を検討した。

まずE Z オキシムに塩化 2-クロロベンジルを反応して得た *O*-(2-クロロベンジル)オキシム(15) 1 gをDMSO-THF(1 : 1)の混合溶液(10 ml)に溶解、ヨウ化メチル(1.3 当量)と各種塩基(1.1 当量)を氷冷下攪拌しながら1.5 時間反応させた。50%ジメチルアミン水溶液(0.5 ml)を加えて更に室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出、水洗した後、溶媒を留去、残渣を液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、メチル化体(20a~d)の生成比を比較した。その結果はTable 3 からわかるようにナトリウム金属化合物よりカリウム金属化合物のほうが優れている。その中で水素化カリウム、水酸化カリウムが各々88.6, 86.2%と良好な選択性を示し、副生成物も少ない。カリウム *t*-ブトキシドも反応は遅いが選択性は良い。しかし他の塩基に較べ6, 4"-ジ-*O*-メチル体(20c)が6, 11-ジ-*O*-メチル体(20b)よりも多く生成していた。ナトリウム金属化合物では20bがカリウムのそれよりも多かった。リチウム金属類では更に反応性が低くなり水酸化リチウムでは原料回収に終わった。一方トリトンBのような四級アンモニウム塩でも選択性は劣るが反応することがわかった。

Table 3 Effect of various bases on the selectivity



Base	Ratio of (20) (% , by HPLC)				
	6-OH s.m. ^a	6-OMe a	6,11-OMe b	6,4"-OMe c	11-OMe d
KH	2.2	88.6	4.9	1.5	0.9
KOH	4.6	86.2	4.0	1.3	1.2
t-BuOK	21.5	67.3	2.5	3.3	0.9
K ₂ CO ₃	96.3	-	-	-	-
NaH	6.2	78.9	8.8	2.1	1.1
NaOH	6.0	78.8	9.1	2.7	1.2
n-BuLi	66.1	23.5	1.9	0.3	1.0
LiOH	95.6	-	-	-	-
TRITON B	16.1	65.4	9.2	4.6	1.5
TBAAP ^b	96.3	-	-	-	-

^a starting material (15)

^b Tetrabutylammonium acetate

6 位選択性に及ぼす塩基としては K⁺属 > Na⁺属 > 四級アンモニウム塩 > Li⁺属の順序で良かった。

水素化カリウムと水酸化カリウムではほぼ同じ結果であるが前者はNaHと同様大量合成には不適當である。以上の結果，水酸化カリウムが最も適した塩基であることがわかった。

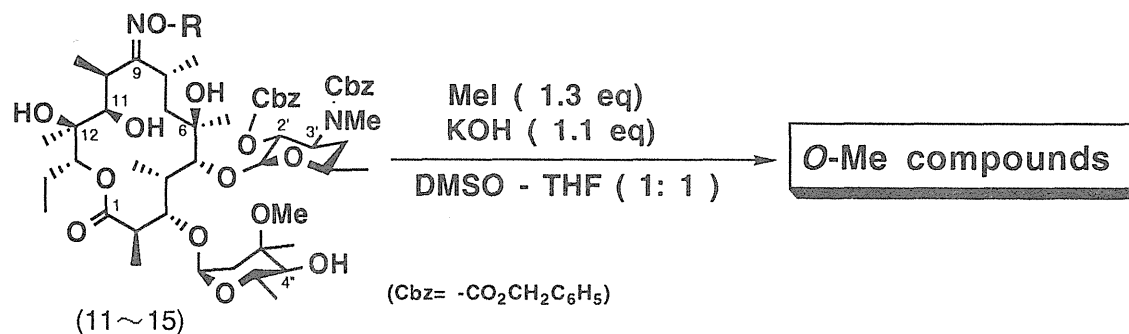
2) オキシム置換基の影響

オキシム水酸基に種々の置換基を導入した化合物のメチル化ではいずれの場合も6-O-メチル体が主生成体であることは既に述べた。そこで更にオキシム置換基の6位メチル化選択性に及ぼす影響をみる目的で、メチル、アリル、トリチル、ベンジル、2-クロロベンジルオキシム類についてメチル化を行い、メチル体の生成比を比較した。まずE Zオキシムに相当するハライドを反応させてO-置換オキシム(11~15)を得た。次いで11~15各1gをDMSO-THF(1:1)の混合溶液(10ml)に溶解、上記と同様の反応操作でメチル化を行いHPLCにより各種メチル体16~20(a~d)の生成比を比較した。Table 4にみるように6位選択性に関してはオキシム水酸基に嵩高い置換基が置換したほうが選択性が高かった。特にトリチル基では選択性が97%にも達した。その結果トリチル>2-クロロベンジル>ベンジル≒アリル>メチル基の順で良いことがわかった。しかし反応の速さの点ではあまり嵩高くない置換基のほうが良く、選択性、反応性の両者を考えると2-クロロベンジル基がこの中では最も優れていた。

3) 溶媒の影響

上記置換基で一番良かった2-クロロベンジルオキシム体(15)についてさらに溶媒の選択性に及ぼす影響について検討した。単一溶媒のみの使用では6位メチル化の選択性は良くなくDMSOでは6,11-ジ-O-メチル体の生成率が高い。混合溶媒特にDMSOとTHFとの組み合わせが好ましく、DMSO-THF(1:1)の系が6-O-メチル体(20a)の生成比86%と一番良い結果が得られた。(Table 5) またTHF、ジオキサン、トルエン等の溶媒では全く反応が進行しなかった。

Table 4 Effect of oxime protecting groups on the selectivity

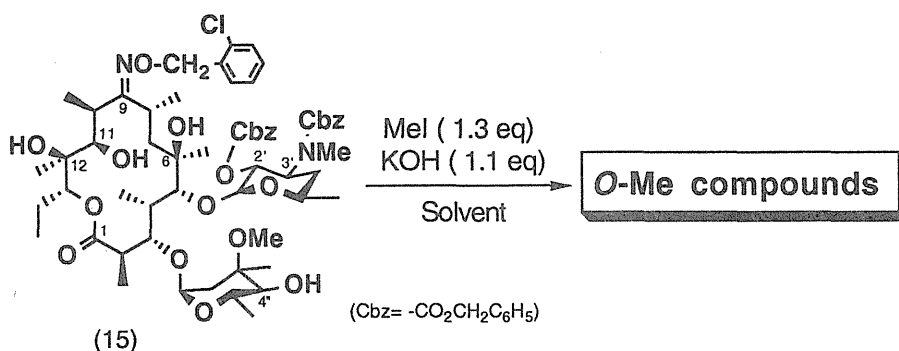


Compd. No.	R	Ratios of methylated products (%) ^a					Selectivity on 6-OH (%)
		6-OH s.m. ^b	6-OMe a	6,11-di-OMe b	6,4"-di-OMe c	11-OMe d	
16	CH ₃	9.1	79.9	6.7	1.6	0.9	90
17	CH ₂ CH=CH ₂	8.6	84.5	5.2	1.5	1.4	91
18	C(C_6H_5) ₃	18.2	78.4	0.4	0.9	1.4	97
19	CH ₂ - C_6H_5	7.1	84.1	5.6	1.2	1.6	91
20	CH ₂ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	4.6	86.2	4.0	1.3	1.2	93

^a Area % by HPLC analysis.

^b Unreacted starting material.

Table 5 Effect of various solvents on the selectivity



Solvent	Ratio of (20) (% by HPLC)				
	6-OH s.m. ^a	6-OMe a	6,11-OMe b	6,4"-OMe c	11-OMe d
DMSO	14.2	63.7	16.9	1.5	2.2
DMSO/THF (1/2)	4.4	84.0	4.8	3.2	0.8
DMSO/THF (1/1)	4.6	86.2	4.0	1.3	1.2
DMF	5.8	80.5	6.7	1.4	3.4
DMF/THF (1/1)	18.4	64.1	4.6	6.2	2.2
NMP ^b	18.3	71.6	3.6	0.8	3.2
THF	94.1	-	-	-	-
DIOXANE	95.8	-	-	-	-
TOLUENE	96.2	-	-	-	-

^a starting material (15)

^b *N*-Methyl-2-pyrrolidinone

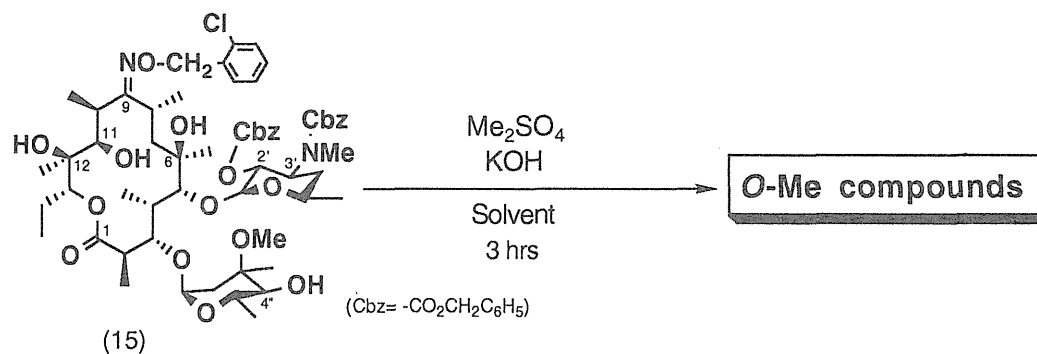
4) メチル化剤の影響

これまでの反応は専らヨウ化メチルで行ってきたが、ここでヨウ化メチルとジメチル硫酸について6位水酸基のメチル化に対する選択性を比較した。その結果Table 6 にみるようにジメチル硫酸ではベストの条件でも6-O-メチル体(20a)の収率が78%と低く、またヨウ化メチル(収率86%)に較べ未反応原料が多く残存していた。

5) (Z)-オキシム体[(Z)-15]の単離

EZオキシムの再結晶で得られた母液を濃縮乾固、残渣をクロマトグラフィーで精製しマイナー成分の(Z)-オキシム[(Z)-10]を得た。(Z)-オキシムは不

Table 6 Selectivity of methylation using dimethyl sulfate



Solvent ^a	Me ₂ SO ₄ (equiv.)	KOH (equiv.)	Ratio of (20) (% by HPLC)				
			6-OH s.m. ^b	6-OMe a	6,11-OMe b	6,4"-OMe c	11-OMe d
DMF	1.3	1.1	7.1	75.6	6.3	1.7	6.7
DMF	1.5	1.2	5.4	75.6	7.5	2.2	7.0
DMSO/THF	1.2	1.1	9.5	78.3	4.6	1.6	3.2
DMSO/THF	1.3	1.2	3.7	76.3	6.3	2.7	3.3
DMSO/THF	1.5	1.2	2.7	78.2	10.7	3.0	0.8

^a Ratio of DMSO-THF=1:1

^b starting material (15)

安定で(*E*)-体に変わり易いので精製することなく、塩化 2-クロロベンジルと水酸化カリウムを用いて化合物[(*Z*)-15]を合成した。

6) (*E*)-及び(*Z*)-15 のメチル化反応の比較

6 位水酸基のメチル化選択性について(*E*)-及び(*Z*)-15 間でメチル化反応に差があるかどうか検討した。15 の両異性体を常法に従ってメチル化を行い HPLC で経時的にチェックした。(Fig. 9) その結果両異性体のメチル化の反応性及び選択性には殆ど差異が認められなかった。

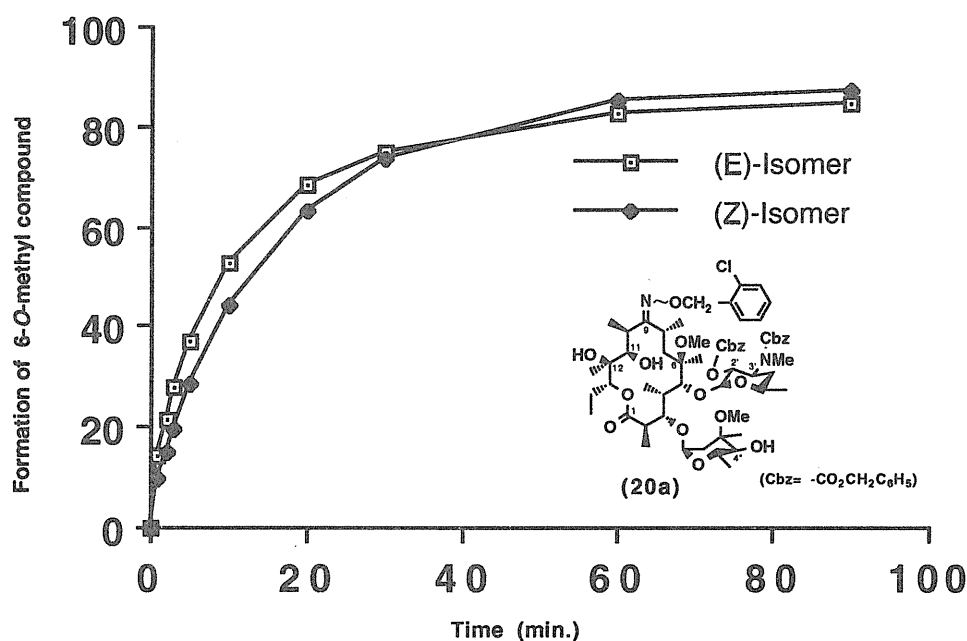


Fig. 9 Comparison of methylation between (*E*)- and (*Z*)-isomers of (15)

7) (*E*)-及び(*Z*)-オキシムの構造決定

代表的な CAM 合成中間体のアグリコン部分の¹³C NMR を Table 7 に示した。

オキシムの立体配置は¹H 及び¹³C NMR にて決定した。化合物(15)とエリスロマイシン A 9-[O-(2-クロロベンジル)オキシム](21)のメイジャー

Table 7. ^{13}C NMR chemical shifts of the aglycone carbons of clarithromycin and its related compound^a (continued)

Carbon	EM ^b	EZ		10		21	(Z)-21
1	175.8	175.6	175.7	175.3	175.4	175.3	175.7
2	44.8	44.9		46.6		44.7	44.6
3	79.9	79.5		79.7		80.0	79.3
4	39.3	38.9	39.1	38.5	38.6	39.1	40.3
5	83.5	83.7	84.0	83.6	83.8	83.2	83.4
6	74.8	74.8		75.1		75.2	75.4
7	38.4	37.9		37.3	37.4	37.8	38.0
8	45.0	44.7		25.3		26.8	35.4
9	221.6	221.1		171.7		172.7	169.3
10	37.9	38.2	38.3	32.7		33.1	34.4
11	68.7	68.8		70.9		70.4	70.5
12	74.7	74.7		74.4		74.2	75.3
13	76.8	76.9		77.1		76.9	76.9
14	21.1	21.3		21.1		21.1	21.4
2-Me	16.0	15.9		16.2		16.1	15.3
4-Me	9.2	8.8		8.9		9.2	9.2
6-Me	26.8	26.9		27.0		26.9	26.4
8-Me	18.3	18.3		18.5		18.6	20.0
10-Me	12.0	12.1		14.4		14.6	11.3
12-Me	16.2	16.4		16.5		16.3	17.0
14-Me	10.7	10.7		10.6		10.7	10.8
6-OMe							

^a 50 MHz chemical shifts (ppm) CDCl_3

^b Reference 17

Table 7. ^{13}C NMR chemical shifts of the aglycone carbons of clarithromycin and its related compound^a

Carbon	15	(Z)-15	20a	(Z)-20a	CAM ^b
1	175.2 175.2	175.6 175.7	175.4 175.4	175.6 175.7	175.9
2	44.6	44.4	45.0	45.1 45.2	45.1
3	79.4 79.5	78.7	77.9	77.9 78.0	78.5
4	38.7 38.8	39.9 40.0	38.5 38.6	38.8 38.9	39.3
5	83.6	83.4 83.5	80.2 80.3	80.2 80.3	80.8
6	75.0	75.2	78.5	78.6 78.7	78.5
7	37.3	37.8	36.9	35.9 36.3	39.4
8	26.7	35.6	26.5	35.5	45.3
9	172.4	169.0	170.9	169.5	221.1
10	33.1	34.4	33.1	34.7	37.7
11	70.4	70.6	70.0	70.2	69.1
12	74.2	75.2	74.0	74.7	74.3
13	76.9	74.9	76.8	76.7	76.7
14	21.2	21.7	21.3	21.4 21.5	21.1
2-Me	16.0	15.0	16.0	15.9	16.0
4-Me	8.7	8.7	8.7	8.5 8.6	9.1
6-Me	26.8	26.1	20.0	19.7	19.8
8-Me	18.5	19.9	18.6	19.7	18.0
10-Me	14.6	11.3	15.3	11.5	12.3
12-Me	16.4	17.0	16.3	16.9	16.0
14-Me	10.7	10.8	10.6	10.6	10.6
6-OMe			50.6	49.5	50.7

^a 50 MHz chemical shifts (ppm) CDCl_3

^b Reference 17

(主成績)異性体の8-Hはマイナー異性体のそれに較べて特徴的な低磁場シフトをしていた。(Table 8) 一方C-8は逆に高磁場シフトを示していた。このようなシフトはオキシム部分のO-置換基のトランス配位に由来する。従って、主成績体は(*E*)-配位に、マイナー異性体は(*Z*)-配位に帰属される。そのほか近隣のプロトン及びカーボンのシグナルもこの結果を支持していた。このことはEMオキシムでの報告と一致していた。¹⁹⁾

Table 8 NMR of (*E*)- and (*Z*)-erythromycin 9-oxime derivatives

	21	(<i>Z</i>)-21	15	(<i>Z</i>)-15
8-H	3.77	2.89	3.75	2.87
10-H	2.66	2.84	2.63	2.82
8-CH ₃	1.00	1.13	1.00	1.14
10-CH ₃	1.13	1.26	1.13	1.26
C-8	26.8	35.4	26.7	35.5
C-10	33.1	34.4	33.1	34.4
8-CH ₃	18.6	20.0	18.5	20.0
10-CH ₃	14.6	11.3	14.6	11.3

Chemical shifts are in ppm downfield of TMS

Recorded on a Jeol JNM-GX400 spectrometer with ¹H NMR at 400 MHz and ¹³C NMR at 100 MHz in CDCl₃.

またアグリコン部分のNMRにおいて、Cbz基が結合した化合物にシグナルの分裂が認められた。そこで2-クロロベンジルオキシム(15)と(*Z*)-15について温度変化によるシグナルの現れ方を調べた。DMSO-d₆中室温で2本に割れていたピークも60℃で測定すると一本に収斂していた。(Table 9) このことはCbz基を持つ化合物では spectroscopic rotamer として存在していることがわかった。

Table 9 NMR of 15 and (Z)-15 at different temperatures

	15				(Z)-15			
	ambient temperature		60°C		ambient temperature		60°C	
3'-NCH ₃	2.72	and	2.73	2.73	2.72	and	2.74	2.75
3''-OCH ₃	2.92	and	3.26	3.17	2.93	and	3.24	3.16
C-1'	98.6	and	98.7	98.9	98.7	and	98.9	99.0
C-1''	94.9	and	95.1	95.3	94.8	and	95.0	95.2
PhCH ₂ OCONCH ₃	155.3	and	155.5	155.5	155.3	and	155.5	155.5

Chemical shifts are in ppm downfield of TMS

Recorded on a Jeol JNM-GX400 spectrometer with ¹H NMR at 400 MHz
and ¹³C NMR at 100 MHz in DMSO-d₆

8) 6-O-メチル体関連化合物(20b~d)の単離

6-O-メチル体(20a)の再結晶で得たイソプロパノール母液を減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製3分画を得た。

a) 6,4''-ジ-O-メチル体(20c)

第一分画より減圧濃縮して6,4''-ジ-O-メチル体(20c)を得た。

b) 6,11-ジ-O-メチル体(20b)

第二分画の濃縮残渣をイソプロパノール-塩化メチレンより再結晶すると6-O-メチル体(20a)と6,11-ジ-O-メチル体(20b)の混合物が得られた。この混合物から20bの単離精製は難しかった。そこで6,11-ジ-O-メチル-2'-O,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルエリスロマイシン A²⁰⁾をオキシム化、次いで塩化2-クロロベンジルを反応させ6,11-ジ-O-メチル体(20b)に導いて同定した。

c) 11-O-メチル体(20d)

第三分画から得られた結晶を酢酸エチル-塩化メチレンの混合溶媒で再結晶を繰り返して行くと出発原料が回収される。7回再結晶を繰り返し各々から得られた母液を集め濃縮乾固し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して11-O-メチル体(20d)を得た。

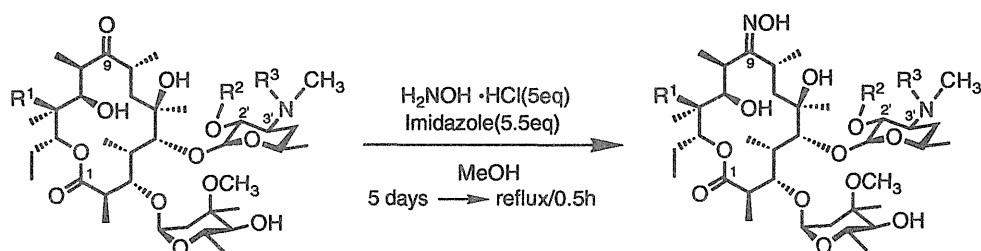
2-2 E Z オキシム合成の検討

EMの6位選択的メチル化については9位オキシム体を経由することで解決した。そこでまずE Z オキシムの合成の最適条件について検討した。

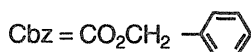
オキシム化は一般に酸性側ではpH 2~5, アルカリ性側ではpH 8以上が良いとされている。これまでEMの場合は殆どアルカリ側で行われている。即ち遊離のヒドロキシルアミン⁹⁾あるいは塩酸ヒドロキシルアミンと塩基, 例えば炭酸バリウム,¹⁰⁾ ピリジン,²¹⁾ 炭酸ナトリウム,²²⁾ トリエチルアミン²³⁾との共存下に反応を行っている。しかし, E Z のオキシム化ではEMより以上にカルボニル基がエノール型をとり易く簡単にエノールエーテルを与える。従ってこれまで報告されているオキシム化法では満足の行く結果が得られなかった。そこで, まずピリジンに代わる芳香族アミン例えば2,6-ジメチルピリジン, N,N-ジメチル

アニリン、イミダゾールなどについて検討を行った。その結果イミダゾールでの収率が良く、特に5日間室温で攪拌後30分加熱還流することにより80%以上の収率でE Zオキシム体(10)が得られた。そこでイミダゾールを用いてEM及びエリスロマイシン B 誘導体のオキシム化を試みたところ、いずれも相当するオキシム体(22~24)が80%以上の収率で得られた。(Table 10)

Table 10 Oximation of erythromycin A derivatives using imidazole



	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)
(10)	OH	Cbz	Cbz	83
(22)	OH	H	CH ₃	88
(23)	H	H	CH ₃	83
(24)	H	Cbz	Cbz	84



その後コストの面を考慮に入れて有機酸のナトリウム塩である酢酸ナトリウムで反応を行ったところイミダゾールを用いた場合と同様の結果が得られた。

2-3 オキシム(=NOH)保護基の検討

E Zオキシムは上述のようにイミダゾールや酢酸ナトリウムの使用で比較的容易に合成出来るようになった。しかしE Zオキシムは6位水酸基と同時に9位オキシムの水酸基もメチル化されてしまうので、メチル化後9位のメトキシムを

ケトンに代える必要がある。文献²⁴⁾によればオキシムエーテルからケトンへの変換は難しくピリジニウムクロクロメートのような試薬を使っても成功していない。また $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ 、あるいは $\text{Fe}(\text{CO})_5$ を使用してメトキシムからケトンへ誘導するという報告²⁵⁾もあるが実用的ではない。EMの化学的性質から考えるとメトキシムを直接ケトンへ転換する方法は使えない。そこで、O-置換オキシム→オキシム→ケトンの合成経路を考え検討した。

オキシムの保護基はメチル化反応で安定であり、且つ、緩和な条件で脱離することが望ましい。そこで初めにオキシムの水酸基をアシル基、TMS基で保護した後メチル化を行った。しかしいずれの保護基ともメチル化の条件で簡単に脱離しメトキシムに変わってしまった。

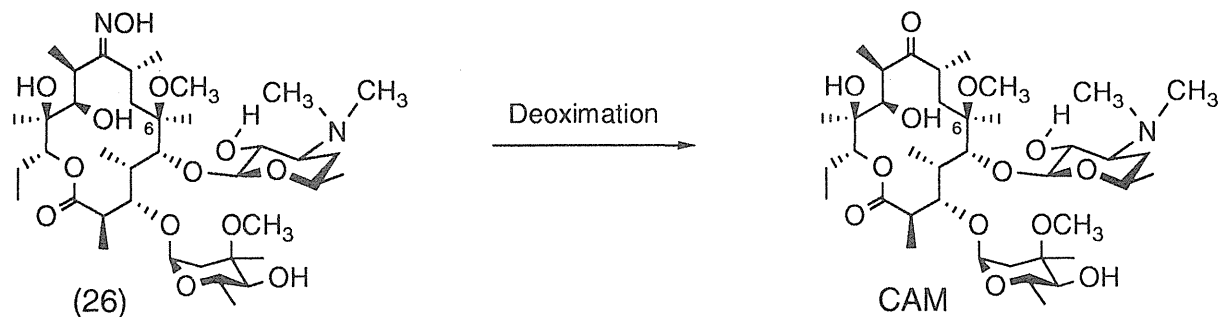
次に酸、アルカリに影響されず還元的に脱離出来るベンジル(Bn)型の保護基について検討を行った。²⁶⁾ まず代表的な化合物であるEZ 9-(O-ベンジルオキシム)(14)をメチル化して6-O-メチル体(19a)とし接触還元したところ予想通りに反応が進みBn基とCbz基が脱離した6-O-メチルーN-デメチルエリスロマイシン 9-オキシム(25)が得られた。Table 4に見られるようにメチル化選択性に優れていた2-クロロベンジル基を保護基とした場合には、CAM合成の中間体の結晶性や反応操作性の点でもきわめて良いことがわかった。

オキシム水酸基の保護基としてはBn型の保護基以外にもフェニルチオメチル基,²⁷⁾ アリル基²⁸⁾等の報告もある。大量合成を前提に考えるとベンジル型の保護基が一番適していると判断した。

2-4 脱オキシム化反応の検討

E. J. Corey ら²⁹⁾は亜硝酸ナトリウム/塩酸の系でエリスロノリド A 9-オキシムからエリスロノリド A を得ている。この方法をまず6-O-メチルエリスロマイシン A 9-オキシム(26)に応用したが目的のCAMは得られなかった。EMの性質上中性に近い条件で脱オキシム化が可能な三塩化チタン,¹⁰⁾ ヒドロサルファイトナトリウム,³⁰⁾ 次亜硫酸ナトリウム,³¹⁾ などの試薬を使用して化合物(26)と反応を試みた。その結果各々24%, 33%, 68%の収率でCAMが得られた。特に次亜硫酸ナトリウムが良好な結果を与えたので更にこの試薬について反応条件を精査した。その使用量を2.5当量から7当量に増量すると反応時間も短縮され、収率も70%に向上した。(Table 11)

Table 11 Deoxygenation of 6-O-methylerythromycin A 9-oxime using various reagents



Reagent (eq)	Solvent	Temperature (°C)	Time (hr)	Yield (%)
NaNO ₂ /HCl (50/180)	CH ₃ OH	0-5	12	0
NaNO ₂ /HCl (50/180)	CH ₃ OH	60	--	decomp.
TiCl ₃ /CH ₃ COONH ₄ (6/25)	CH ₃ OH	0-5	5	24
Na ₂ S ₂ O ₄ (2.5)	50%C ₂ H ₅ OH	reflux	2.5	33
NaHSO ₃ (4)	40%C ₂ H ₅ OH	reflux	6	68
NaHSO ₃ (7)	50%C ₂ H ₅ OH	reflux	2	70

2-5 CAMの合成

EMをベンジルクロロフォーマート(Cbz-Cl)と炭酸水素ナトリウムを用いてCbz化し、続いて塩酸ヒドロキシルアミンを無水酢酸ナトリウム存在下にメタノール中反応すると73%の収率でEZオキシム(10)が得られた。9-オキシム水酸基を塩化2-クロロベンジルにより保護するとほぼ定量的に9-O-(2-クロロベンジル)オキシム(15)が得られた。化合物(15)はまたEMオキシムから2-クロロベンジルオキシム(21)に導き、Cbz化することによっても合成できる。次いでヨウ化メチル(1.3当量)および水酸化カリウム粉末(1.2当量)を用いてDMSO-THF中でメチル化すると86%の収率で6-O-メチル体(20a)を与えた。接触還元的に脱クロロベンジル及び脱Cbzを行なって化合物(25)とした後、N-メチル化と脱オキシム化をone potで連続的に行なうと、トータル収率40%で目的のCAMが得られた。(Fig. 10)

2-6 EZオキシム法の問題点とその解決法

1) エリスロマイシンのCbz化

EZの合成はF.H.Flynnらの方法⁶⁾に準拠して行ってきた。しかしこの方法は、刺激臭の強いCbz-Clが試薬と溶媒を兼ねていて大過剰使用するのは作業が大変であること、副生成物が多量に生成しその除去のための後処理が複雑となること、あるいは収率が良くてもせいぜい65%どまりであること、などの理由で大量合成には向かない。そこでCbz-Clの使用量を少なくすると共に攪拌効率を上げるため反応に不活性な溶媒の使用を検討したところ溶媒としてジオキサン、塩化メチレン、クロロホルムなどが適当であり、特にジオキサンで好成績を上げることが出来た。その結果収率も90~94%と向上した。

2) オキシム化反応

従来法では長時間反応させることによりエノールエーテル化を防いでいた。しかし5日間という長い反応では効率も悪く工業化には不適である。そこで酢酸ナトリウムを使用して反応時間の短縮を試みた。酢酸ナトリウムを7~10当量使い、40℃で14時間(一夜)攪拌した後1時間還流することによりEZオキシム(10)が得られ、その収率も80%とイミダゾールと殆ど変わりがなくエノールエーテル体の生成も10%前後に押さえられた。(Table 12)

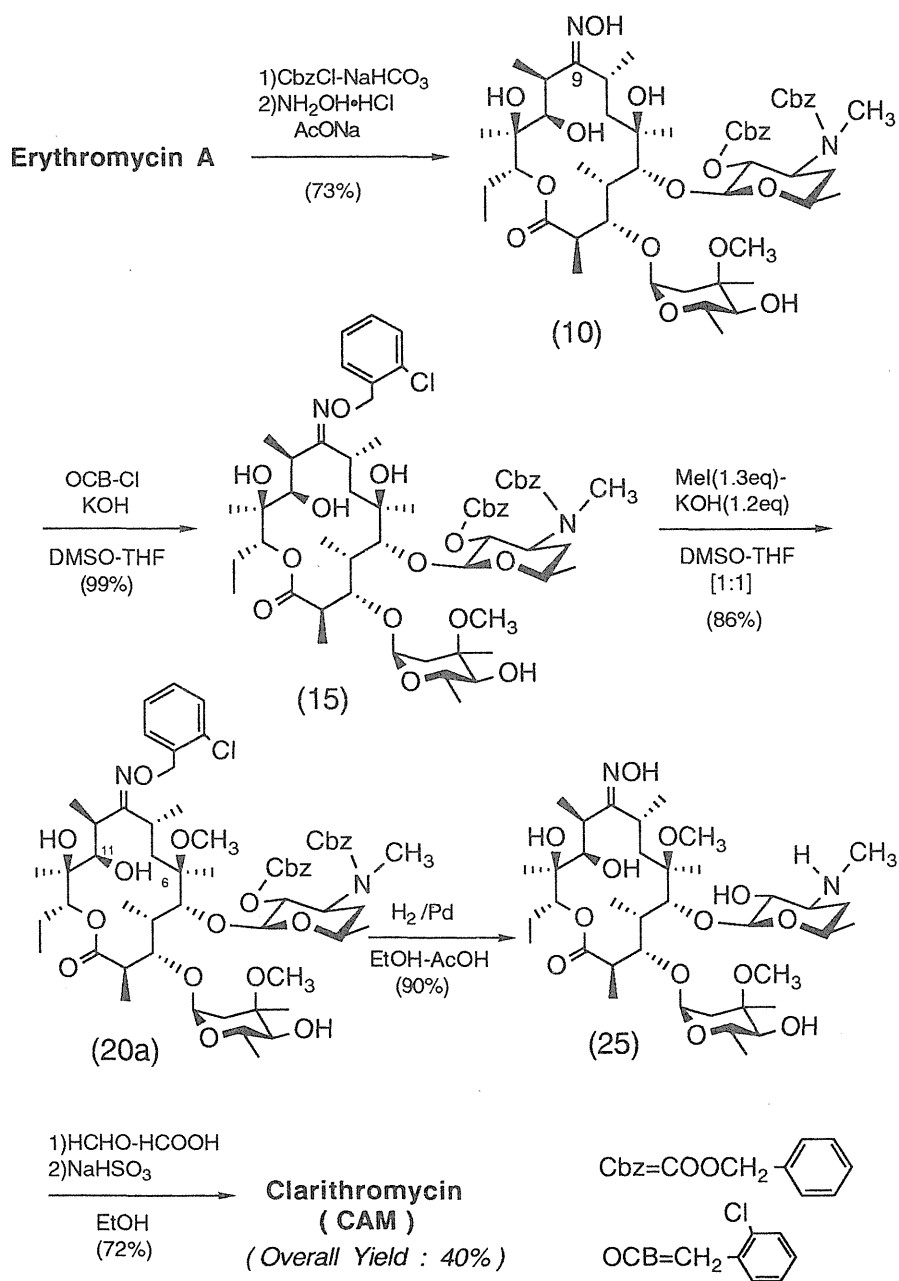
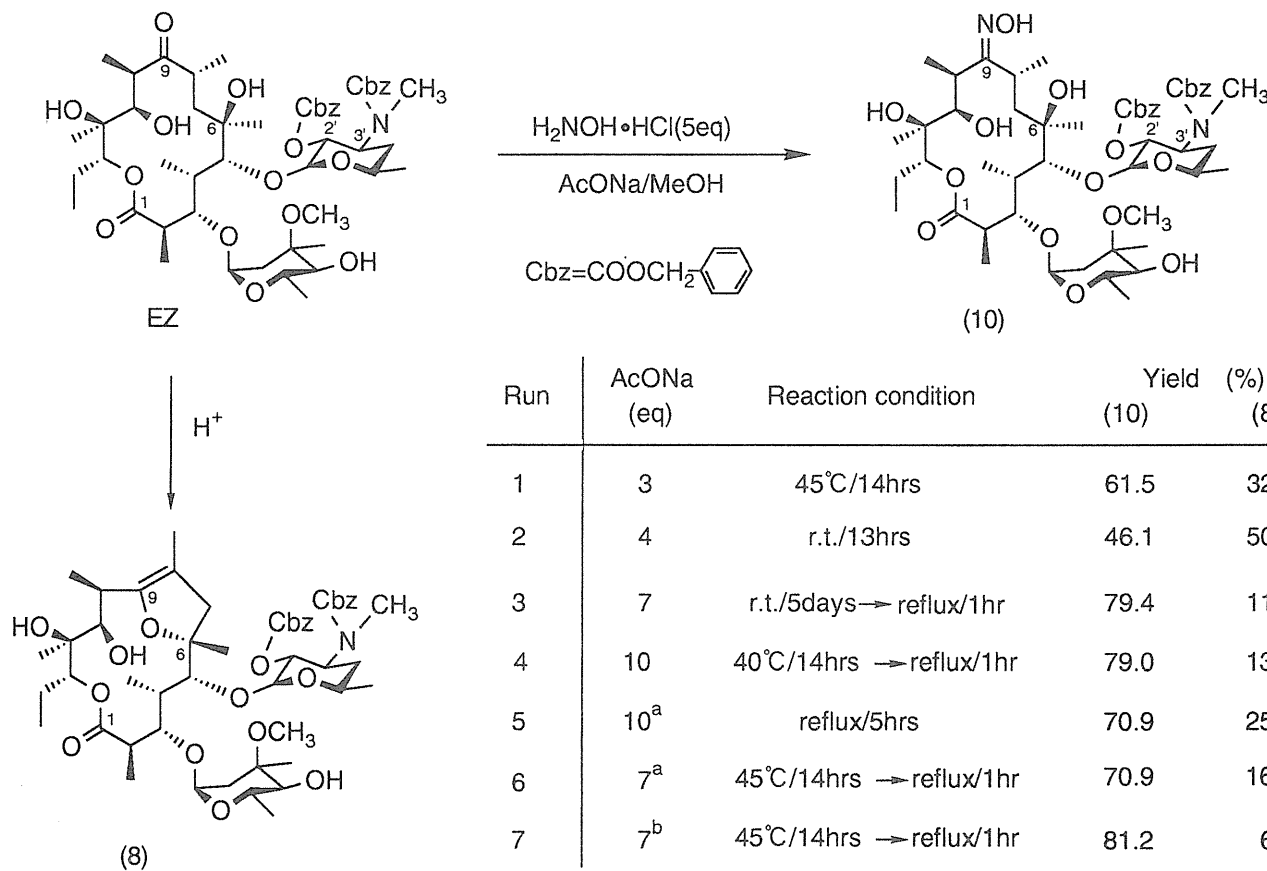


Fig. 10 Synthesis of clarithromycin via 2'-O,3'-N-bis(benzyloxy-carbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime]

Table 12 Oximation of 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A using sodium salt of organic acids



a: EtCOONa

b: n-PrCOONa

r.t.=room temperature

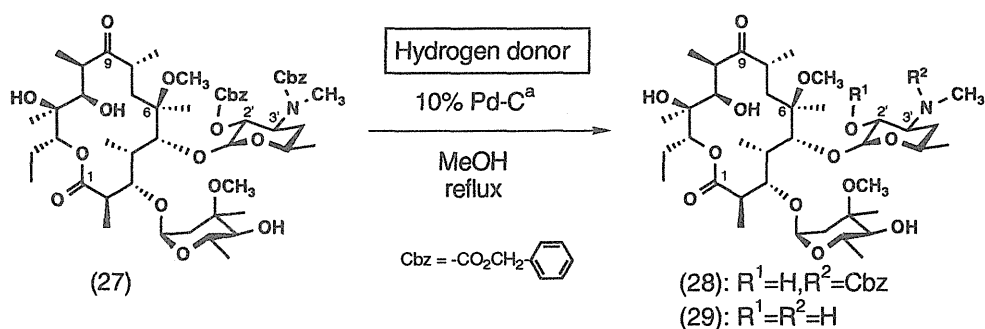
3) Catalytic transfer hydrogenation (CTH)法による保護基の脱離



一般にCbz基、ベンジル基の脱離は接触還元的に水素ガス雰囲気下に行われている。著者は水素ガスによる接触還元法では爆発等の危険性が高いので大量合成には適さないと考えた。そのうえ設備の安全確保が必要となる。そこで直接水素ガスを利用しないCTH法³²⁾が使えるのではないかと検討した。まずE Zを用い水素源として何が適しているのか種々試みた。³³⁾

2'-O, 3'-N-ビス(ベンジロキシカルボニル)-6-O-メチル-N-デメチルエリスロマイシン A (27)²⁰⁾と水素供与体(ヒドロゲンドナー)をメタノール中10%パラジウム-炭素(0.05当量)存在下に還流を行った。

Table 13 でわかるように、水素供与体として蟻酸、1,4-シクロヘ

Table 13 Effect of hydrogen donor on removal of Cbz groups by CTH



Hydrogen donor (eq)		Time (min.)	Isolated yield (%)	
			(28)	(29)
HCOOH	(20)	15	60	40 ^b
HCOONH ₄	(4)	5	--	96
TEAF ^c	(4)	15	50	50 ^b
	(5)	300	33	63
	(5)	300	31	66
NH ₂ NH ₂ · H ₂ O	(5)	45	--	95

^a 10%Pd-C / Substrate = 1 / 20 (w / w).

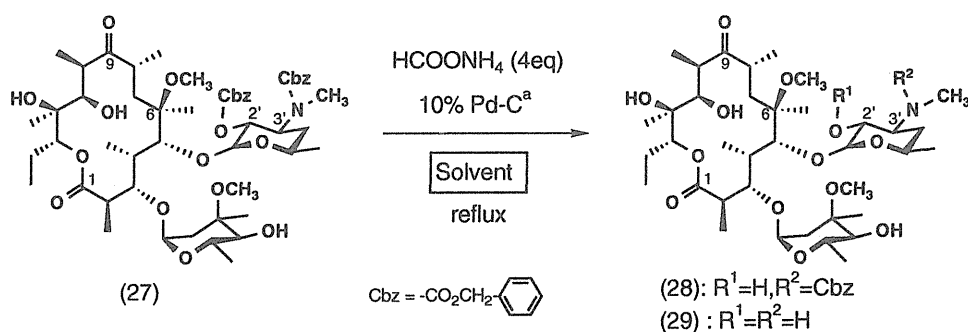
^b Checked by TLC.

^c TEAF : Triethylammonium formate.

キサジエン，シクロヘキセン等を使用した時は27の水酸基に結合したCbz基は容易に切断してもカルバメート型の3'-N-Cbz基は残っていた化合物(28)。一方，蟻酸アンモニウムでは還流5分で両保護基とも容易にはずれ収量良く目的の化合物(29)を与えた(収率96%)。同じ蟻酸塩でもトリエチルアンモニウム塩ではうまく行かなかった。ヒドラジン1水和物も29の収率は95%と良かったが還流時間が蟻酸アンモニウムより長くかかった。

この蟻酸アンモニウムによる脱保護の反応をメタノール以外の溶媒についても検討した。Table 13 で得られた最適の条件でメタノールに代えて各種溶媒の検討を行った。(Table 14)

Table 14 Effect of solvent on removal of Cbz groups by CTH



Solvent	Time (min.)	Isolated yield (%)		
		(27)	(28)	(29)
MeOH	5	—	—	96
EtOH	5	20	29	44
EtOH	20	—	—	83
2-Propanol	20	—	10	76
MeCN	600	—	10	83
DMF ^b	600	62	31	3
THF	600	33	36	21
AcOEt	600	97	—	—
CHCl ₃	600	100	—	—

^a 10%Pd-C / Substrate = 1 / 20 (w / w). ^b Heating at 100°C.

結果的にはやはりメタノールが一番適していた。エタノールではやや時間がかかり、高級アルコールになるほど反応が遅くなる傾向があった。アセトニトリル、DMF、THFでは行きにくく、酢酸エチル、クロロホルムでは反応しなかった。

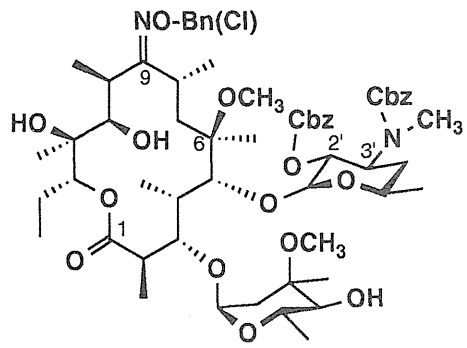
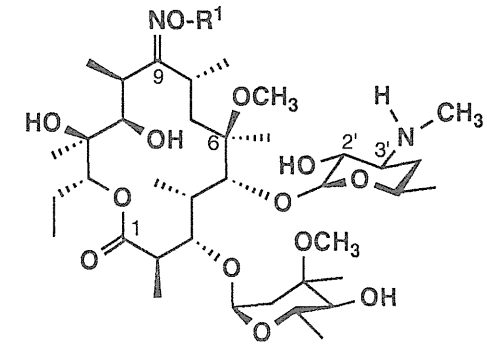


次に、CAM合成中間体(20a)の脱保護の検討に移った。最適の条件を用いてオキシム保護基の2-クロロベンジル及びCbz基の脱離を試みた。その結果、水素供与体に先の実験で成績の良かった蟻酸アンモニウムを使用した時にはオキシムの保護基が切断されない化合物(30)が60%近く残っていた。ところが蟻酸アンモニウムに蟻酸を添加すると脱離反応がスムーズに進行することがわかった。(Table 15) 即ち、(20a)に蟻酸アンモニウム(8当量)と蟻酸(16当量)を加え、10%パラジウム-炭素存在下にメタノール中4時間還流すると84%の収率で目的物(26)が得られた。蟻酸アンモニウムに代えて蟻酸ナトリウムを用いても良かった。DMF中でも室温に近い反応温度で脱保護が進行した。

CTH法は後述する四級塩を経るCAMの別途合成法でも脱保護の有力な手段となることがわかった。

4) 脱オキシム化反応

文献³¹⁾によれば次亜硫酸ナトリウムによる脱オキシム化反応では、生成してきたケトン体が過剰に存在する次亜硫酸ナトリウムと反応して亜硫酸付加体を形成すると考えられる。次いで、この付加体を酸の存在下に加水分解しケトンを得ている。そこで著者は6位水酸基がメチル化されたEM誘導体(26)はEMに較べて酸に安定であることに着目し、脱オキシム化反応を蟻酸の存在下に行った。(Fig. 11)

Table 15 Removal of benzyloxycarbonyl and benzyl groups by CTH

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>(20a)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>CTH</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(30) : R¹=Bn(Cl) (25) : R¹=H</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div> <p>Cbz = -CO₂CH₂-</p> </div> <div> <p>Bn(Cl) = -CH₂-</p> </div> </div>					
Hydrogen donor (eq)	Solvent	Reaction condition		Isolated yield (%)	
		Temp. (°C)	Time (hr)	(30)	(25)
HCOONH ₄ (10)	MeOH	reflux	2	60	40 ^a
HCOONH ₄ (8) / HCOOH (16)	MeOH	reflux	4	--	84
HCOONa (1.2) / HCOOH (16)	MeOH	room temp.	5	--	75
HCOONH ₄ (2) / HCOOH (16)	DMF	45 ^b	1	--	82
HCOONH ₄ (1.5) / HCOOH (16)	DMF / H ₂ O	room temp.	6	--	78

^a Checked by TLC.

^b The stirring was allowed to continue for 3 hours at room temperature.

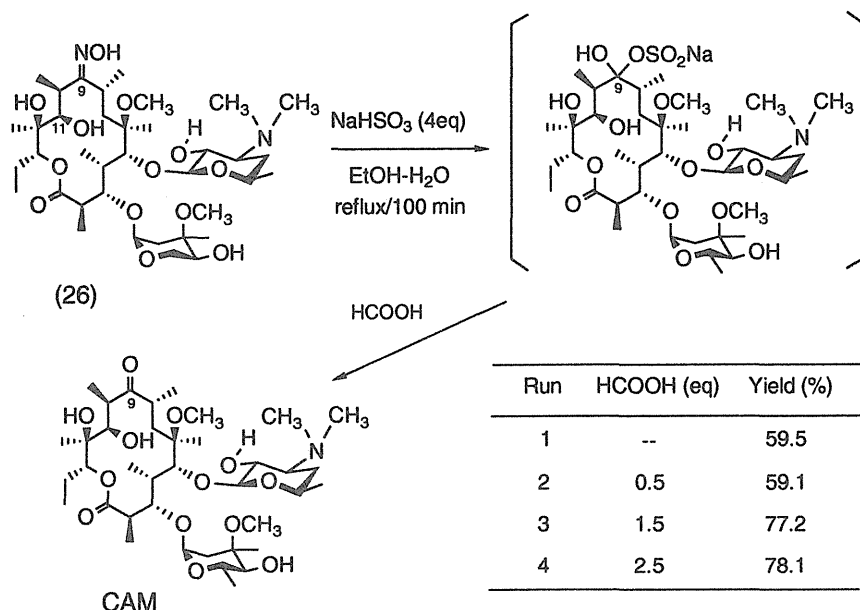


Fig. 11 Deoximation of 9-oxime derivative (26) using formic acid

その結果、脱オキシム化反応の収率は次亜硫酸ナトリウム4当量に蟻酸2.5当量を添加することによって78%まで上昇した。

5) まとめ

EZオキシム法によるCAMの合成およびそれに伴う工程の改良を行い大量合成を実施した。その結果、EM50kgより出発してCAM14kg、トータル収率27%という結果を得た。(Fig. 12) この値は実験室での収率(40%)よりもかなり低かった。しかし、中間体の結晶性も優れていてクロマトグラフィー等の精製手段も必要なく、個々の反応工程を検討することによって更に収率が向上するものと考えられる。

しかしながら以下のような問題点が指摘された：

- (1) 不安定で分解し易く、しかも刺激臭の強いCbz-Clの大量使用には問題があること

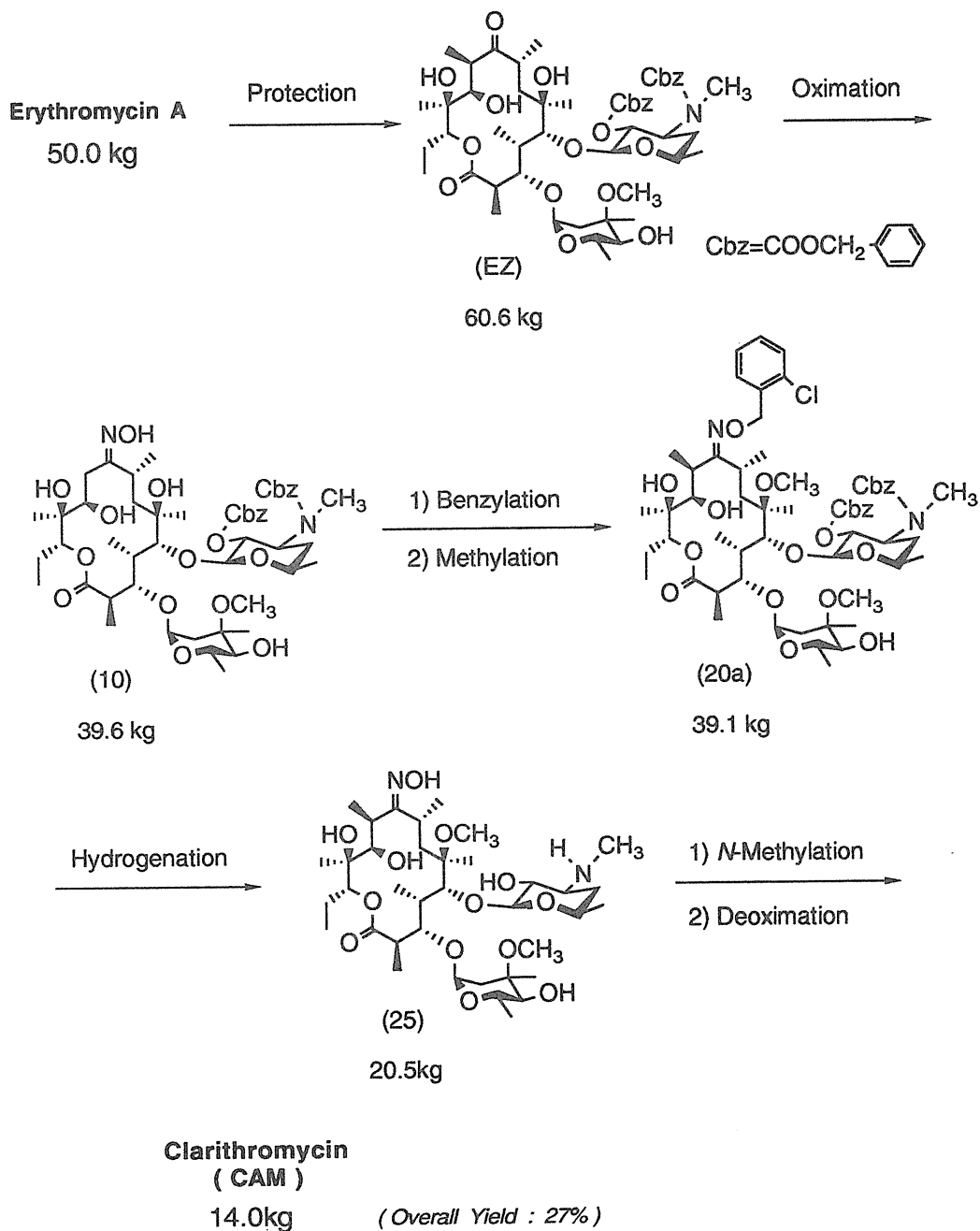


Fig. 12 Mass Production of clarithromycin via 2'-O,3'-N-bis(benzyloxy-carbonyl)-N-demethyl-erythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyloxime)]

(2) 還元的な保護基の脱離は時として進行しにくかったり、パラジウム触媒がコスト高であること

(3) 脱Cbz化したのち *N*-メチル化が必要であり、反応工程が増えることなど *E Z* オキシムを用いる本方法にとって代わる新しい合成法の開発が望まれた。

2-7 *E Z* オキシムに代わるその他の試み

1) 四級塩法

以上述べてきたようにこれまでのCAM合成法ではCbz-Clの使用、ジメチルアミノ基の再構築が問題となっていた。そこで著者は：

(1) 官能基を同一の保護基で保護出来るような保護基の開発

(2) 脱保護後の *N*-メチル化を必要としないジメチルアミノ基の保護を目的とした別途合成の検討を行った。³⁴⁾

3'-ジメチルアミノ基はヨウ化メチルと速やかに反応して四級塩を形成する。四級塩からの *N*-脱メチル化法には Schamma ら³⁵⁾ の行ったチオフェノキシドアニオンあるいはエタノラミンを用いる反応³⁶⁾ もある。しかしながらEM誘導体に応用するには反応条件が厳しすぎる。予め容易に脱離出来るような反応試薬で四級塩としておいてメチル化後に脱離を行えるような方法が望ましい。そこでオキシムの保護基に用いるベンジル基が3'-ジメチルアミノ基の保護基としても利用出来るのではないかと考えた。臭化ベンジルによる3'-ジメチルアミノ基の四級塩化と同時にオキシム水酸基、2'位水酸基の保護を行った。問題はメチル化反応後の四級塩ベンジル基の脱離にあるが、予備実験としてEMの四級塩での検討を行った。EMと臭化ベンジルとを反応させて作った四級塩(32)を蟻酸アンモニウム(10当量)と10%パラジウム-炭素(0.1当量)を用いDMF中、100℃で30分間加熱するとEMを86%で回収出来た。(Fig. 13)

そこで、EMオキシム(22)、臭化ベンジル(3.15当量)及びNaH(2.9当量)をDMSO-THF(1:1)の混合溶媒で反応したところ目的の四級塩(33)が92%で得られた。次いでDMSO-THF中ヨウ化メチル(1.5当量)と水素化ナトリウム(1.3当量)でメチル化すると選択的に6-*O*-メチル体(34)が得られた。しかし34のカウンターアニオンであるブロムアニオンの一部がヨウ化メチルに由来するヨードアニオンに代わっていた。精製することなくメタノール中蟻酸アンモニウムと10%パラジウム-炭素を用いて脱保護を試みた。

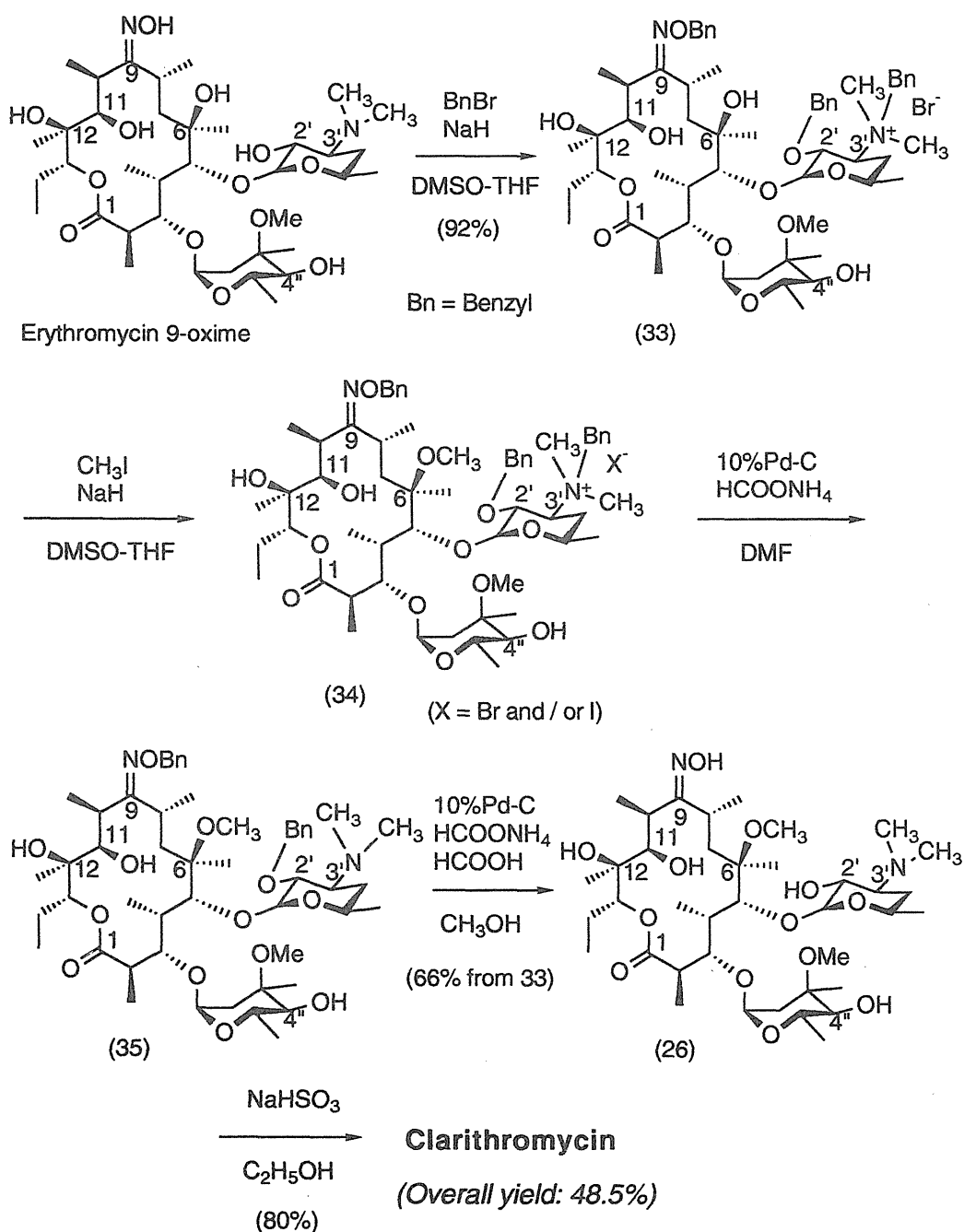


Fig. 14 Synthesis of clarithromycin *via* erythromycin A quaternary ammonium salt derivative

くことである程度解決されるが大量製造では対応が難しい。またパラジウム触媒のコストも問題である。

2) ベンジルシリル化法

著者はEMの2'位水酸基のみにCbz基あるいは嵩高い置換基, 例えば 3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル基を導入することでジメチルアミノ基の四級化を防ぐことが出来た。¹²⁾ そこで脱離のし易さと嵩高さを考慮した保護基が見つければジメチルアミノ基は遊離のまま反応が進行するものと考えた。そこで水酸基の保護として頻繁に用いられしかも容易に弱酸性条件下あるいは四級アンモニウム塩で脱離できるシリル化合物, 特にTMS基による保護を行った。³⁷⁾

a) エリスロマイシンオキシム(22)のシリル化

Faubl ら³⁸⁾はトリメチルシリルクロリド(TMS-Cl)とトリメチルアミンによるEM誘導体のシリル化を報告している。Faubl らの実施例及び著者らのEZのアルキル化の知見からするとTMS基のような嵩高い置換基は6位に入りにくい。TMSは格好の保護基と考えて Faubl らの方法に従って反応を行った。しかしEMには6位以外にも性質の異なった4つの水酸基が存在している。メチル化反応と同様, EMオキシムの選択的シリル化は難しく2'位のみにTMS基が置換した化合物は40%の収率でしか得られなかった。そこで著者は2'位を選択的にシリル化出来るかどうか検討を行った。反応条件を変えてみたが2'位の選択的シリル化は困難であった。一方TMS-ClとトリエチルアミンをDMF中反応すると2', 4''-ビスTMS体が80%以上で得られ, 2'-TMS体の生成は3%と少なかった。更にTMS-Clと1-トリメチルシリルイミダゾール(TMS-Im)を併用すると2', 4''-ビスTMS体が87.4%と収率良く得られることを見出した。(Table 16) これまでの保護基では4''位の水酸基が遊離のままであったので, メチル化反応による6, 4''-ジ-O-メチル体の副生が避けられなかった。しかしながら本化合物を用いることでその生成の心配が無くなりかえって都合の良い結果を得ることが出来た。

その後の検討で, 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラゼン(HMDS)を用いると4''-TMS体の生成が13%とやや多いものの目的の2', 4''-ビスシリル体が60%の収率で得られた。ビス(トリメチルシリル)アセタミド(BSA)の

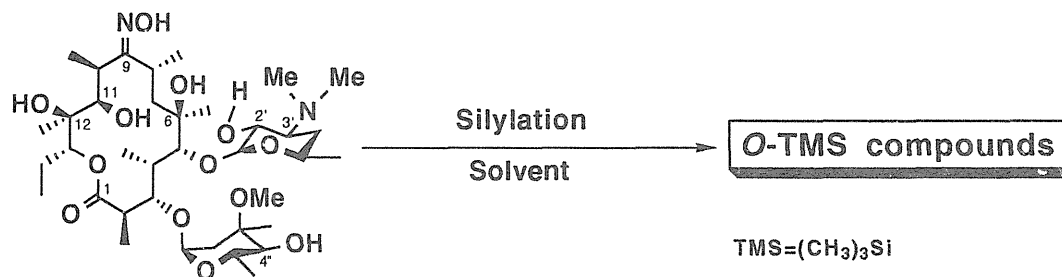
場合では67.5%であった。

Table 16 にみるようにTMS-ClとTMS-Imの併用がシリル化反応にとって一番好ましいことがわかった。しかしCAMの製造を考えたとき、TMS-Clは沸点も低く刺激性が強いので大量の操作がやりにくいこと、またTMS-Imはコストがとても工業ベースに合わないことが分かった。そこで大量供給が可能なHMD Sを中心にその反応条件を検討した。その結果HMD Sのみでは4"-TMS体の生成が10%以上もあるが、アミンの塩酸塩との併用で収率がアップすることがわかった。なかでもピリジン塩酸塩との併用が良く、2',4"-ビスTMS体の収率も80%以上とほぼ満足できる結果を得た。トリメチルあるいはトリエチルアミンの塩酸塩では4"-TMSの量がやや多かった。反応溶媒についてみるとDMFに較べて塩化メチレンや酢酸エチルではうまく行かなかった。

b) 保護基と四級塩生成との関係

TMS基がどの程度保護基として効率良いものか、2'位水酸基をCbz基とTMS基で保護した化合物についてメチル化反応における四級塩生成のし易さを比較した。Table 17 で見られるようにTMS基のほうが2~3倍安定で四級塩が出来にくいことがわかった。この結果は2'位水酸基に嵩高い置換基が入ったほうが良いというこれまでの知見と一致し、大量合成の反応工程管理に時間を要するメチル化にはTMS基は有効な保護基といえる。

Table 16 Silylation of erythromycin A 9-oxime



TMS Reagents ^a (mol eq.)	Solvent ^b	Time (hr)	Ratio (% by HPLC)			
			S.M. ^c	4"-TMS	2'-TMS	2',4"-TMS
TMSCI/NEt ₃ (3.5/4.5)	DMF	20	0.2	4.2	3.1	81.3
TMSCI/TMS-Im(3/3)	CH ₂ Cl ₂	2/3	0.1	0.9	3.0	87.4
HMDS(5)	DMF	27	1.9	13.0	2.8	59.1
HMDS/NMe ₃ ·HCl(2/1.5)	DMF	22	0.8	5.9	2.8	79.8
HMDS/NEt ₃ ·HCl(2/1.5)	DMF	19	0.2	6.1	3.0	82.4
HMDS/AcOH(2/2.6)	DMF	24	0.9	6.8	2.8	79.3
HMDS/Py·HCl(2.5/1.5)	DMF	6	0.8	2.1	2.7	82.3
HMDS/Py·HCl(2.5/1.5)	CH ₂ Cl ₂	24	8.1	28.5	3.1	26.0
HMDS/Py·HCl(2.5/1.5)	AcOEt	13	1.5	9.0	2.1	41.6
BSA(4)	DMF	27	-	0.4	4.5	67.5

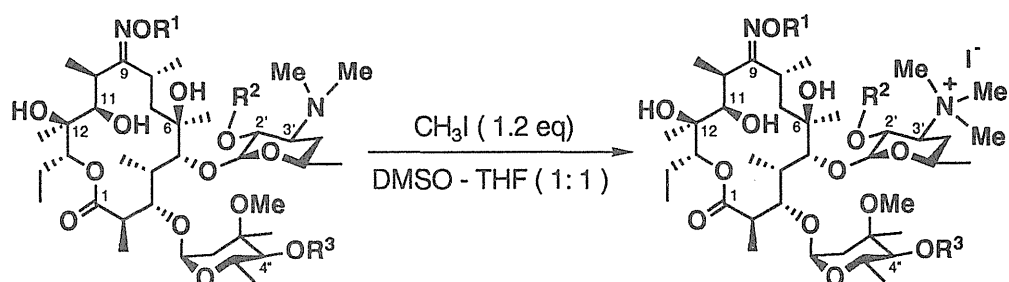
^a HMDS: 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane, Py: pyridine,

TMS-Im: 1-trimethylsilylimidazole, BSA: bis(trimethylsilyl)acetamide

^b *N,N*-dimethylformamide

^c starting material

Table 17 Formation of the quaternary ammonium salt of erythromycin A derivatives by $\text{CH}_3\text{I}^{\text{a}}$



R ¹	R ²	R ³	Formation of quaternary amine (%) ^b			
			0	10	30	60 (min.) ^c
Bn	Cbz	H	0	9	17	27
Bn-Cl	Cbz	H	0	11	22	31
Bn	TMS	TMS	0	4	7	10
Bn-Cl	TMS	TMS	0	2	7	12
Allyl	TMS	TMS	0	3	7	12

^a Bn: benzyl, Bn-Cl: 2-chlorobenzyl, TMS: trimethylsilyl

^b Peak area (%) by HPLC

^c Reaction time at room temperature

c) TMS基とメチル化選択性の関係

TMS基で保護した場合、メチル化の選択性もCbz基による保護と較べて殆ど差は認められなかった。(Table 18) オキシム水酸基の保護基を2-クロロベンジル基と比較すると、Cbz基の6位選択率94.2%に対しTMS基は94.6%とほぼ同等であった。シリル基の場合は4''位にメチル化されないだけCAMの製造には有利な保護基となりうる。

d) TMS基の脱離とCAMの合成

TMS基の脱離は通常 フッ化 n-テトラブチルアンモニウムまたは酸を用いて行われる。著者は上述のようにオキシム保護基であるベンジル基を蟻酸アンモニウムと蟻酸を用いるCTH法で脱離した。この酸性条件下での還元的脱離でTMS基も同時にはずれるのではないかと考えて2', 4''-O-ビス(トリメチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシン A 9-[O-(2-クロロベンジル)オキシム](37)で脱保護反応を行った。予想通りオキシム体(26)へ導くことが出来た。ベンジル基の還元的脱離も触媒毒の心配がなく上記四級塩法より操作が簡便に行えた。

CAMの合成は以下のように行った。まずEMオキシム(11)をDMF中塩化2-クロロベンジルと水素化ナトリウムで9-O-(2-クロロベンジル)オキシム体(21)とする。次いでTMS-ClとTMS-Im(各2当量)を酢酸エチル中シリル化すると、収率89%で2', 4''-ビスTMS体(36)を得た。シリル化はHMD Sとピリジン塩酸塩をDMF中反応させても得られる(収率81%)。

化合物(36)を常法によってメチル化し6-O-メチル体(37)を収率83%で得た。メタノール中蟻酸と蟻酸アンモニウム存在下にCTH還元を行い6-O-メチルエリスロマイシン A 9-オキシム(26)とし、次亜硫酸ナトリウムと蟻酸により含水エタノールで脱オキシム化してCAMを得た(トータル収率42.2%)。(Fig. 15)

e) まとめ

本方法の特徴としては：

- (1) 2'位TMS基が従来のCbz基よりも3'-ジメチルアミノ基の保護基として適していること
- (2) 6位選択的メチル化に関してはEZオキシム誘導体と殆ど変わりが無く優れていること
- (3) 4''位の水酸基も保護されるので6, 4''-ジ-O-メチル体が生成しないこと

などがわかった。しかしながら

- (4) パラジウム触媒は発火の危険性があり大量の取扱いが難しいこと
- (5) ベンジル基の脱離に依然としてコストの掛かるパラジウム触媒を使用

していること
に問題が残っていた。

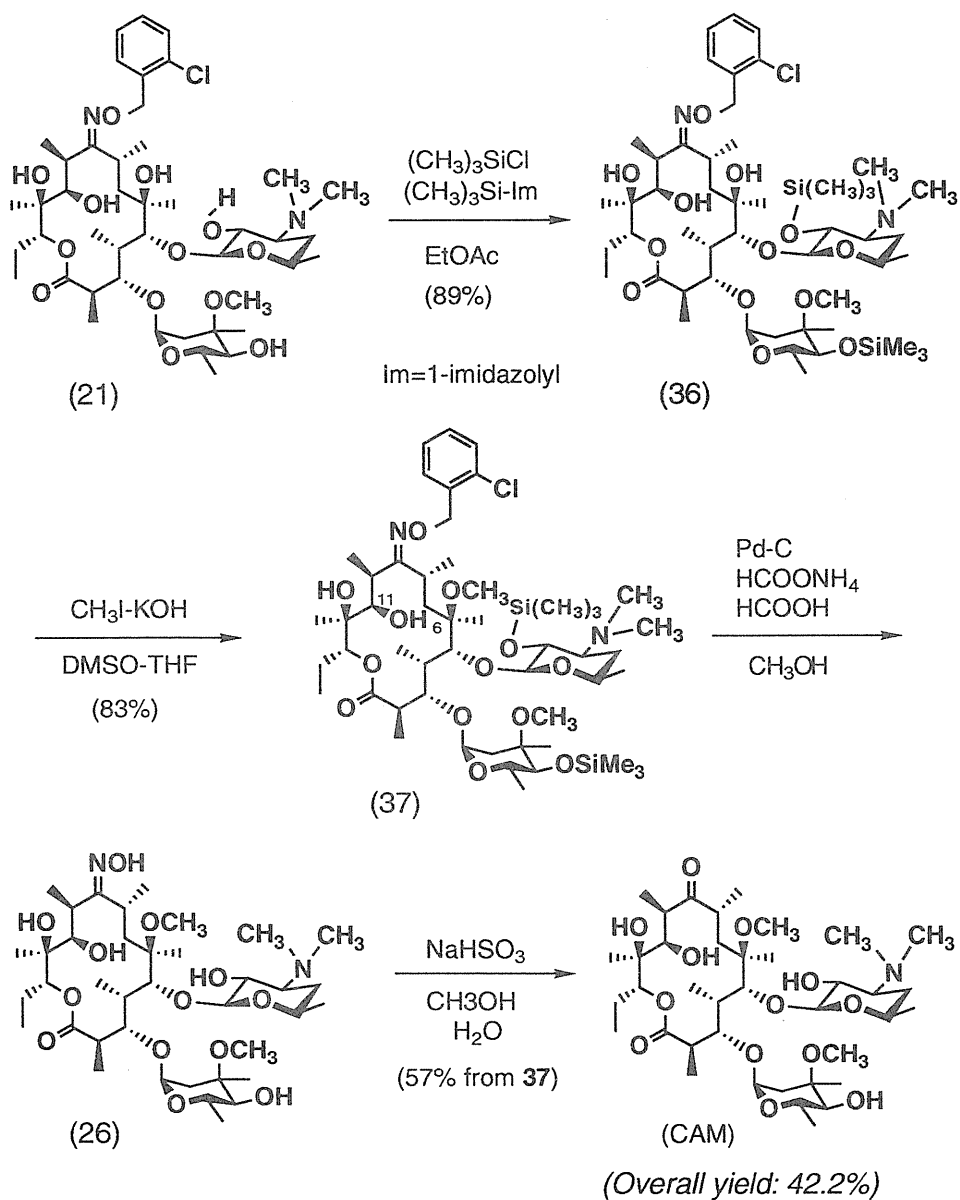


Fig. 15 Preparation of clarithromycin *via* 2',4"-O-bis(silylated) erythromycin 9-oxime derivatives

第3章 アセタールシリル法を用いるCAMの合成

上述のようにTMS基はメチル化反応に適した保護基であることがわかった。しかも6-O-メチル誘導体にあつては、蟻酸のような有機酸で容易に脱保護出来る。そこで9位オキシム水酸基の保護基であるベンジル基についても改めて検討を行った。オキシムの保護基としては

- (1) TMS基と同時に脱離出来ること(容易に one pot で脱保護と脱オキシムができる)
- (2) メチル化反応条件下でも保護基が切断されないこと
- (3) オキシム水酸基と簡単に反応すること
- (4) オキシム誘導体が6位メチル化の選択性に優れていること
- (5) 試薬が比較的安価に入手出来ること

を主眼として検討した。

既に述べたように簡単に導入出来るオキシム水酸基のアシルあるいはシリル体はメチル化の反応条件で容易に脱離してしまう。従つて、アルカリ条件下で強く、TMS基と同じように弱酸性で簡単に脱離できる水酸基の保護基の使用を考えた。このような条件に合致する保護基として既に知られているものにアセタール型の保護基がある。³⁹⁾ そこでまずEMオキシムをHMDSとピリジン塩酸塩とによつてシリル化して2',4''-ビスTMS体(38)とした。ついで2,2-ジメトキシプロパンあるいは2-メトキシプロペンをピリジン塩酸塩の存在下、ジクロロメタン中で反応させ相当するアセタールオキシム(39a)とした。(Table 19) 化合物(39a)はEMオキシムをアセタール化、ついでシリル化することによつても得られる。常法に従つてメチル化、ついで含水エタノール中蟻酸と次亜硫酸ナトリウムで脱保護すると予想通り全ての保護基が一度に脱離し、CAMが収率良く得られた。

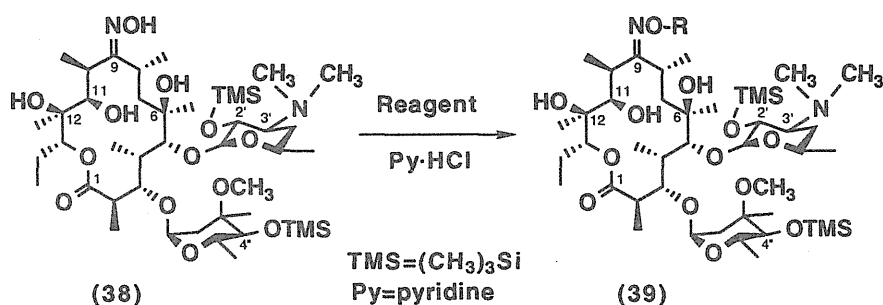
オキシムのアセタール型保護基はシリル基と同時に弱酸性条件で脱離出来る格好の保護基であることがわかった。オキシムのアセタール型保護はこれまで報告例がなく、アルカリ条件下では強く、弱酸性下で容易に脱保護出来る保護基として今後使用できるものと思われる。

しかしながら化合物(39a)は極性が低くなりメチル化の時にDMSO-THF混合溶媒に溶け難く多量の溶媒を必要とするので検討の余地があつた。

3-1 アセタール基の検討

種々のアセタール化合物を検討したが、Table 19 に見るように2,2-ジイソプロポキシプロパンと1,1-ジイソプロポキシシクロヘキサンは収率良く相当するオキシムアセタール(39b,e)を与えた。しかし2,2-ジ-n-ブトキシプロパンやオルト蟻酸エチルの反応では試薬自体が嵩高であるのでアセタール(39c,d)が形成しにくかった。

Table 19 Acetalization of 2',4"-O-bis(trimethylsilyl)-erythromycin 9-oxime

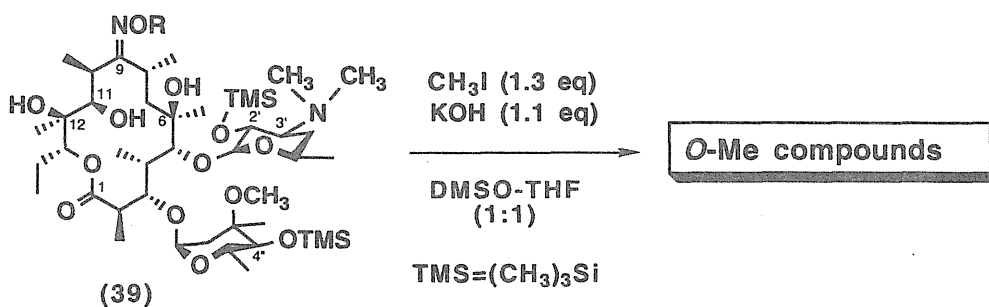


Compd.	Reagent (eq)	R	Yield (%)	m.p. (°C)
a	(10)		64.8	124-126.5
b	(2.5)		99.0	93-96
	(4)		86.3	
c	(10)		37.3	foam
d	(10)		53.9	98-103
e	(2.3)		94.4	foam

3-2 シリルアセタールオキシム(39)とメチル化選択性との関係

化合物(39b~e)を常法にしたがってメチル化を行い、反応をHPLCでチェックした。Table 20 からわかるようにシクロヘキサン環を持つ化合物(39e)が6-O-メチル化の選択率も90%と良く、6,11-O-ジメチル体の生成も極めて少なかった。

Table 20 Methylation of 2',4"-O-bis(trimethylsilyl)-erythromycin 9-acetaloximes



Compd.	R	Ratio (% by HPLC)		
		6-OH ^a	6-OMe	6,11-OMe
b		4.9	87.0	2.6
c		4.0	87.2	2.3
d		11.7	71.4	14.1
e		5.5	90.0	1.0

^aStarting material (39)

3-3 CAMの製造

EMオキシムとピリジン塩酸塩(1.5当量)をDMFに溶解, HMD S (2当量)を加えてシリル化を行いビスシリル体(38)を得た(殆ど定量的). ついでジクロロメタン中ピリジン塩酸塩(1.5当量)と1,1-ジイソプロポキシシクロヘキサン(2.2当量)を反応するとシリルアセタールオキシム(39e)が得られた(収率94%). 化合物(39e)を常法に従ってメチル化し6-O-メチル体(40)とした(収率95%). 化合物(40)を含水アルコール中次亜硫酸ナトリウム(6当量)と99%蟻酸(2当量)を用いて1時間加熱還流して脱保護と脱オキシム化を行いCAMを得た(トータル収率45~50%). (F i g. 16)

以上アセタールシリル化法はクラリスロマイシンの工業化に適した合成法であると考えて更に改良研究を行った. その結果, アセタール化とシリル化をアセトニトリル中, ピリジン塩酸塩4当量を使うことによって同時に one pot で反応でき, またEMオキシムを蟻酸塩として単離することによって精製し, 以後の反応中間体を全く単離精製することなく反応を行いCAMとすることに成功した.

これらの改良点を組み入れてEM200kgを出発原料として製造を行いCAM85kg(42%)を得ることが出来た.

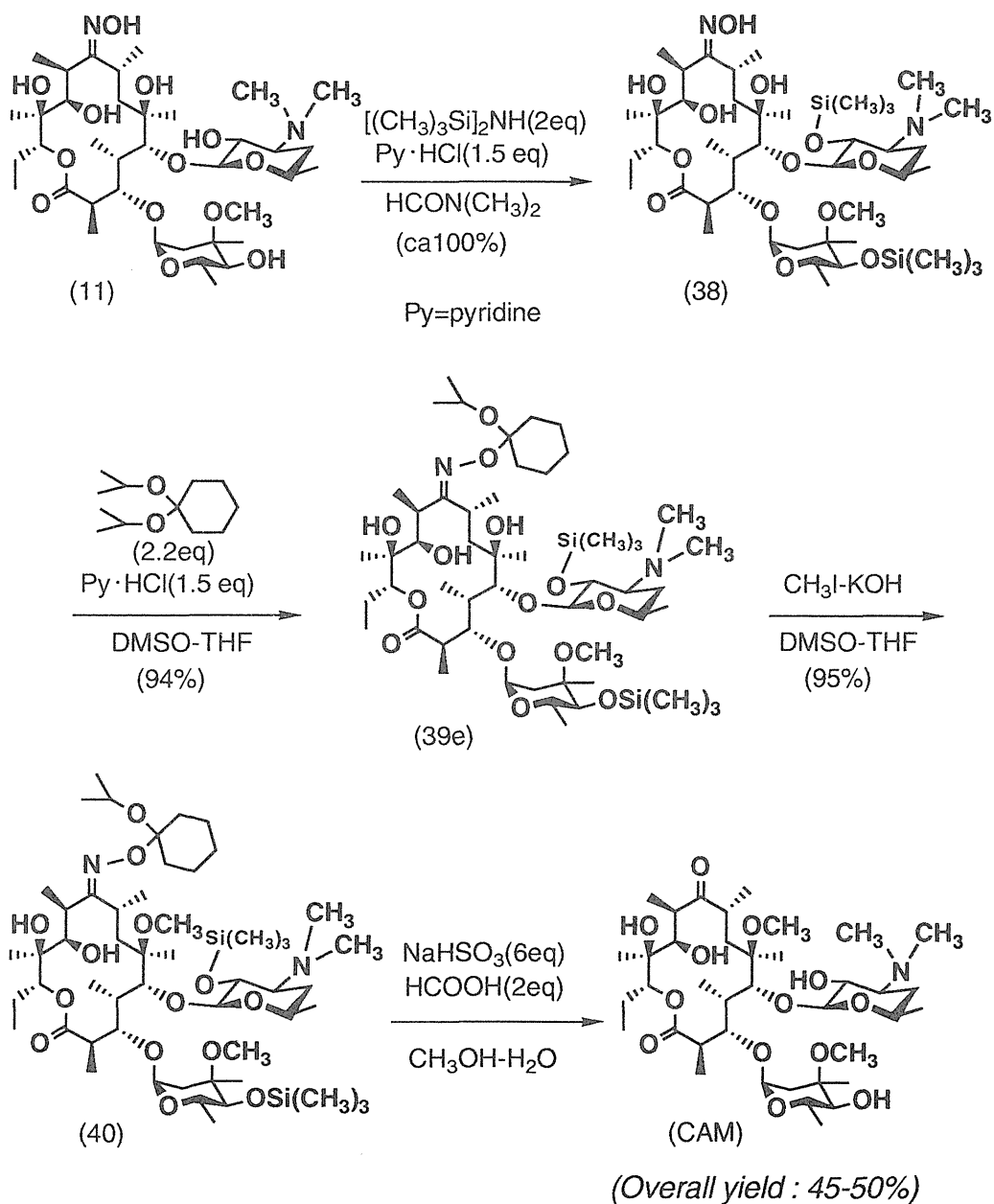


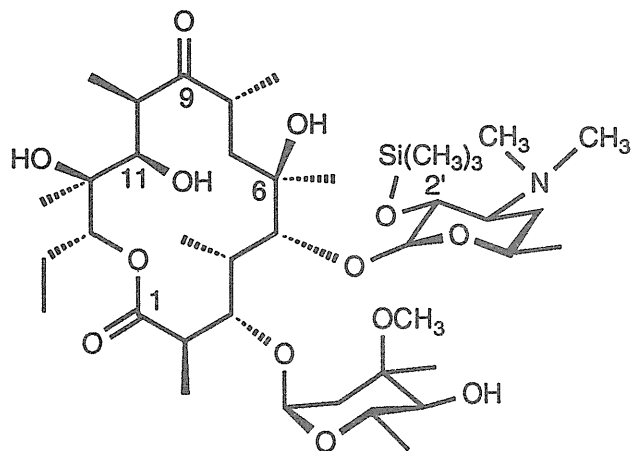
Fig. 16 Preparation of clarithromycin *via* 2',4''-O-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-[O-(1-isopropoxy)cyclohexyloxime]

第4章 6位選択的メチル化の理論的考察

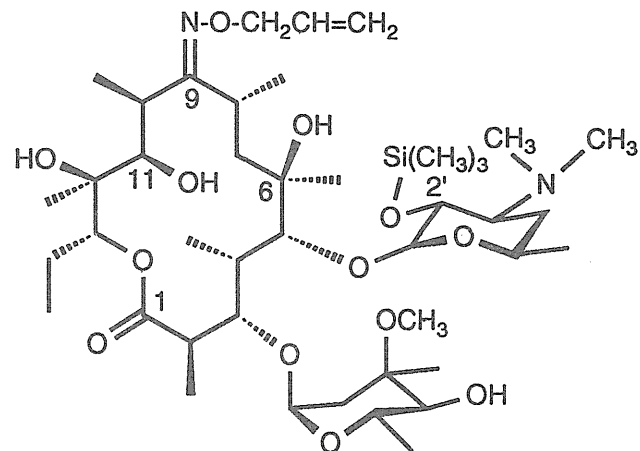
2'-O-トリメチルシリルエリスロマイシン A (41)をメチル化すると6-O-メチル体と11-O-メチル体が1:5の比率で生成する。一方その9-(O-アシル)オキシム(42)では6-O-メチル体を優先的に与える。(Fig. 17)

このようにエリスロマイシン誘導体の位置選択的置換反応は塩基性条件下における水酸基の遊離型とその解離したアルコキシド型間の平衡関係に依存していると考えられる。そこで立体的、電子的な構造がメチル化の選択性の違いにどのような影響をもつか誘導体(41)と(42)について半経験的分子軌道法, PM3を使って理論的計算を行った。⁴⁰⁾ 化合物(41)と(42)は原子数が多いので分子軌道計算は部分に分けて行った。(Fig. 18) 化合物(41)の初期配座(initial coordinate)のモデリングはCAMのX線データ⁴¹⁾を基に計算した。(Table 21及び22) 42のモデリングは41より行った。(Fig. 19及び20)

その結果分子のトータルエネルギーについてみると9位ケトン構造におけるC-11アルコキシド型はC-6位のそれよりも約9kcal/mol安定であった。一方, 9-アシルオキシムではC-6アルコキシド型はC-11よりも約8kcal/mol安定であった。これらの化合物におけるC-11水酸基と8-ケトンあるいは9-オキシムのN原子との間の強い水素結合の存在はまた各原子間の距離からも支持される。従って, 6位水酸基の方が11位よりもより解離してアルコキシドアニオンを形成し易いと結論された。¹³⁾ これは前述したように, 一, 二級アルコールよりもアルキル化されにくいと思われる三級アルコールがヨウ化メチルで簡単にメチル化された現象と矛盾しないものと考えられる。



2'-*O*-Trimethylsilylerythromycin A (41)



2'-*O*-Trimethylsilylerythromycin A
9-(*O*-allyloxime) (42)

Compound	Stability of O^- anion	Energy difference (kcal/mol)	Ratio of products	
			6-OMe	11-OMe
41	6 \ll 11	9.05	1	5
42	6 \gg 11	8.02	>15	1

Fig. 17 2'-*O*-Trimethylsilylerythromycin A derivatives (41) and (42)

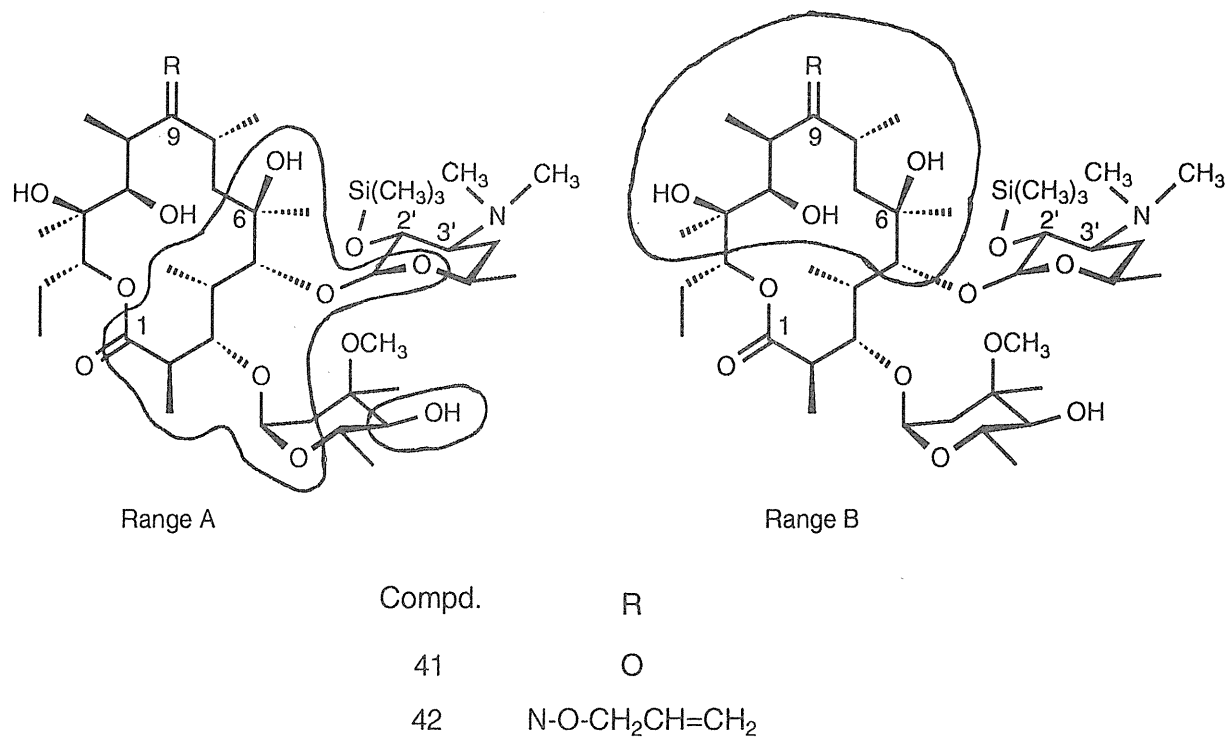


Fig. 18 The range for optimizing of the compounds (41) and (42)

Table 21 Internal coordinations of the compound (41)

No.	atom	length(Å)	angle	dihedral angle	connection	No.	atom	length(Å)	angle	dihedral angle	connection
1	H					71	C	1.531	111.074	-68.115	68 63 59
2	C	1.115				72	H	1.098	111.222	60.047	70 68 63
3	O	1.418	107.228		2 1	73	H	1.099	111.991	-59.830	70 68 63
4	C	1.426	116.744	178.480	3 2 1	74	H	1.098	111.125	179.700	70 68 63
5	H	1.113	110.931	-117.953	2 3 1	75	H	1.111	108.671	147.966	71 68 63
6	H	1.114	110.402	117.904	2 3 1	76	H	1.116	110.945	32.776	71 68 63
7	C	1.545	112.674	55.461	4 3 2	77	C	1.548	115.464	-90.677	71 68 63
8	C	1.547	111.066	-66.265	4 3 2	78	O	1.422	111.236	64.499	77 71 68
9	C	1.554	108.120	179.265	4 3 2	79	C	1.533	110.508	-57.695	77 71 68
10	H	1.113	111.627	-69.334	7 4 3	80	C	1.591	109.541	179.734	77 71 68
11	H	1.114	110.693	171.836	7 4 3	81	H	0.949	106.772	-66.714	78 77 71
12	H	1.110	112.434	51.921	7 4 3	82	H	1.099	111.818	174.941	79 77 71
13	H	1.118	103.522	-173.081	9 4 3	83	H	1.104	110.180	54.551	79 77 71
14	O	1.403	113.010	-62.548	9 4 3	84	H	1.098	111.353	-64.503	79 77 71
15	C	1.550	113.215	66.323	9 4 3	85	H	1.125	108.202	176.362	80 77 71
16	H	0.954	107.321	68.905	14 9 4	86	O	1.431	104.794	58.484	80 77 71
17	H	1.114	111.081	-63.217	15 9 4	87	H	1.124	107.414	15.520	30 80 77
18	C	1.540	112.318	174.566	15 9 4	88	C	1.518	114.119	132.925	30 80 77
19	O	1.429	111.093	55.964	15 9 4	89	H	1.103	110.584	176.295	88 30 80
20	H	1.114	110.231	-178.731	18 15 9	90	H	1.100	112.673	56.594	88 30 80
21	H	1.112	111.987	61.153	18 15 9	91	H	1.105	111.064	-64.422	88 30 80
22	H	1.114	110.757	-59.265	18 15 9	92	C	1.401	117.650	140.455	86 80 77
23	C	1.424	114.341	-56.021	19 15 9	93	H	1.123	112.184	34.278	92 86 80
24	H	1.117	105.950	172.219	23 19 15	94	C	1.572	114.219	160.506	92 86 80
25	O	1.417	110.890	-69.192	23 19 15	95	O	1.417	97.253	-83.217	92 86 80
26	H	1.115	107.239	64.478	8 23 19	96	C	1.418	112.867	173.816	95 92 86
27	H	1.112	110.241	178.446	8 23 19	97	H	1.112	108.040	-60.320	96 95 92
28	C	1.431	115.763	-72.357	25 23 19	98	C	1.537	108.718	-177.067	96 95 92
29	H	1.119	110.256	33.552	28 25 23	99	C	1.535	110.416	60.066	96 95 92
30	C	1.559	106.764	151.985	28 25 23	100	H	1.114	110.656	177.547	98 96 95
31	C	1.564	111.746	-87.512	28 25 23	101	H	1.114	110.555	57.856	98 96 95
32	H	1.126	106.673	-63.781	31 28 25	102	H	1.114	110.909	-61.986	98 96 95
33	C	1.517	115.774	57.148	31 28 25	103	H	1.114	108.984	-175.659	99 96 95
34	C	1.539	108.323	177.789	31 28 25	104	H	1.114	107.521	67.101	99 96 95
35	H	1.100	112.215	66.870	33 31 28	105	C	1.543	111.449	-53.464	99 96 95
36	H	1.101	111.536	-53.498	33 31 28	106	H	1.115	107.629	-60.214	105 99 96
37	H	1.099	110.580	-173.166	33 31 28	107	N	1.474	113.829	-179.015	105 99 96
38	O	1.221	124.580	-73.228	34 31 28	108	C	1.467	111.570	78.170	107 105 99
39	O	1.343	109.697	109.328	34 31 28	109	C	1.466	114.004	-46.126	107 105 99
40	C	1.417	119.435	165.885	39 34 31	110	H	1.114	110.319	57.823	108 107 105
41	H	1.114	111.553	-14.459	40 39 34	111	H	1.114	111.598	-63.272	108 107 105
42	C	1.542	106.428	-132.254	40 39 34	112	H	1.114	110.120	175.952	108 107 105
43	C	1.587	110.070	106.377	40 39 34	113	H	1.112	111.351	-48.174	109 107 105
44	H	1.114	109.663	-178.339	42 40 39	114	H	1.114	109.741	-167.382	109 107 105
45	H	1.114	110.543	-59.325	42 40 39	115	H	1.114	111.521	72.896	109 107 105
46	C	1.536	112.268	61.653	42 40 39	116	H	1.113	110.332	63.385	94 105 99
47	H	1.114	110.872	58.422	46 42 40	117	O	1.431	109.653	-173.812	94 105 99
48	H	1.114	111.182	-62.187	46 42 40	118	Si	1.434	117.751	-126.051	117 94 105
49	H	1.114	110.403	178.170	46 42 40	119	C	1.542	111.890	66.125	118 117 94
50	O	1.417	109.929	163.624	43 40 39	120	C	1.544	113.415	-58.551	118 117 94
51	C	1.533	110.660	47.541	43 40 39	121	C	1.547	105.784	-177.276	118 117 94
52	C	1.575	108.565	-74.245	43 40 39	122	H	1.114	110.865	168.907	119 118 117
53	H	0.949	107.226	65.812	50 43 40	123	H	1.113	111.270	49.192	119 118 117
54	H	1.103	110.954	-177.311	51 43 40	124	H	1.111	111.444	-72.773	119 118 117
55	H	1.098	111.533	62.880	51 43 40	125	H	1.114	110.396	-177.969	120 118 117
56	H	1.101	111.922	-57.680	51 43 40	126	H	1.113	112.407	62.827	120 118 117
57	H	1.122	106.786	51.557	52 43 40	127	H	1.112	111.982	-59.103	120 118 117
58	O	1.412	106.754	-65.321	52 43 40	128	H	1.114	111.410	-179.626	121 118 117
59	C	1.552	114.488	170.332	52 43 40	129	H	1.113	111.197	60.217	121 118 117
60	H	0.948	106.503	169.396	58 52 43	130	H	1.114	110.779	-59.377	121 118 117
61	H	1.129	108.317	-35.052	59 52 43						
62	C	1.518	114.457	84.629	59 52 43						
63	C	1.530	108.593	-151.704	59 52 43						
64	H	1.098	110.948	-57.679	62 59 52						
65	H	1.099	110.654	-177.246	62 59 52						
66	H	1.098	112.084	62.688	62 59 52						
67	O	1.217	122.195	-67.071	63 59 52						
68	C	1.530	117.205	113.036	63 59 52						
69	H	1.126	109.842	172.555	68 63 59						
70	C	1.520	108.620	53.732	68 63 59						

Table 22 Internal coordinations of the compound (42)

No.	atom	length(Å)	angle	dihedral angle	connection	No.	atom	length(Å)	angle	dihedral angle	connection
1	H					71	H	1.114	110.351	-65.176	68 67 63
2	C	1.089			1	72	C	1.543	110.353	-176.337	63 59 53
3	C	1.340	124.693		2 1	73	H	1.113	111.516	170.066	72 63 59
4	H	1.095	119.145	179.903	3 2 1	74	H	1.114	110.815	51.000	72 63 59
5	H	1.090	122.145	-0.060	2 3 4	75	H	1.114	111.129	-69.030	72 63 59
6	C	1.513	126.798	0.120	3 2 1	76	C	1.581	108.314	-78.164	47 41 39
7	H	1.120	109.712	169.268	6 3 2	77	H	1.112	105.289	49.435	76 47 41
8	H	1.124	110.349	52.571	6 3 2	78	C	1.546	114.497	-69.999	76 47 41
9	O	1.424	113.815	-64.659	6 3 2	79	H	1.120	110.799	159.971	78 76 47
10	N	1.419	109.299	-76.483	9 6 3	80	H	1.111	111.798	-80.320	78 76 47
11	C	1.298	118.680	177.264	10 9 6	81	H	1.112	112.598	40.542	78 76 47
12	C	1.539	112.933	-179.376	11 10 9	82	C	1.665	111.839	163.025	76 47 41
13	H	1.130	108.066	-172.770	12 11 10	83	H	1.128	103.583	27.824	82 76 47
14	C	1.551	110.575	69.250	12 11 10	84	C	1.564	112.240	-89.826	82 76 47
15	H	1.110	110.378	173.827	14 12 11	85	O	1.416	110.568	46.871	84 82 76
16	H	1.106	113.209	-66.114	14 12 11	86	H	0.949	107.003	71.073	85 84 82
17	H	1.110	110.964	54.532	14 12 11	87	C	1.530	110.568	169.641	84 82 76
18	C	1.581	112.529	-58.082	12 11 10	88	H	1.113	112.050	-60.785	87 84 82
19	O	1.414	111.626	75.097	18 12 11	89	H	1.112	111.929	178.009	87 84 82
20	H	1.115	107.051	-44.704	18 12 11	90	H	1.100	109.686	59.370	87 84 82
21	H	0.953	107.241	-42.482	19 18 12	91	C	1.621	110.036	-69.112	84 82 76
22	C	1.644	120.912	-167.053	18 12 11	92	H	1.126	101.919	-56.141	91 84 82
23	O	1.412	107.867	-83.649	22 18 12	93	H	1.115	105.131	58.298	91 84 82
24	H	0.957	104.784	-32.201	23 22 18	94	C	1.575	115.107	-176.215	91 84 82
25	C	1.556	111.861	34.313	22 18 12	95	H	1.120	105.007	26.013	94 91 84
26	H	1.107	110.761	-69.536	25 22 18	96	C	1.548	111.560	144.165	94 91 84
27	H	1.139	111.154	48.605	25 22 18	97	H	1.111	111.456	53.770	96 94 91
28	H	1.088	111.785	169.169	25 22 18	98	H	1.118	111.447	173.862	96 94 91
29	C	1.572	109.524	157.697	22 18 12	99	H	1.112	111.325	-63.755	96 94 91
30	H	1.114	106.849	48.146	29 22 18	100	O	1.438	113.886	150.282	82 76 47
31	-C	1.542	115.809	166.977	29 22 18	101	C	1.390	112.541	-95.956	100 82 76
32	H	1.117	110.002	92.266	31 29 22	102	H	1.133	110.307	46.599	101 100 82
33	H	1.114	110.356	-24.379	31 29 22	103	O	1.417	106.624	-73.686	101 100 82
34	C	1.533	112.186	-145.510	31 29 22	104	-C	1.407	115.294	176.416	103 101 100
35	H	1.114	110.765	61.870	34 31 29	105	H	1.132	109.079	-60.683	104 103 101
36	H	1.114	111.278	-59.617	34 31 29	106	C	1.546	111.020	-177.337	104 103 101
37	H	1.112	110.139	-178.794	34 31 29	107	H	1.109	111.067	173.803	106 104 103
38	O	1.417	109.188	-71.301	29 22 18	108	H	1.104	111.006	55.685	106 104 103
39	C	1.359	120.633	115.194	38 29 22	109	H	1.111	111.261	-65.671	106 104 103
40	O	1.232	123.387	-4.492	39 38 29	110	C	1.561	110.866	58.301	104 103 101
41	C	1.537	110.979	169.252	39 38 29	111	H	1.117	108.009	68.984	110 104 103
42	H	1.113	108.262	-3.310	41 39 38	112	H	1.116	109.140	-176.717	110 104 103
43	C	1.542	107.535	-121.263	41 39 38	113	C	1.563	112.125	-51.894	110 104 103
44	H	1.115	111.330	38.921	43 41 39	114	H	1.128	107.801	-60.918	113 110 104
45	H	1.114	111.944	-82.498	43 41 39	115	N	1.492	114.319	180.000	113 110 104
46	H	1.116	110.308	158.347	43 41 39	116	C	1.476	115.190	-45.339	115 113 110
47	C	1.588	113.087	115.306	41 39 38	117	H	1.117	108.685	-169.053	116 115 113
48	H	1.118	106.825	40.647	47 41 39	118	H	1.114	115.079	71.235	116 115 113
49	O	1.430	112.447	164.066	47 41 39	119	H	1.120	112.236	-51.578	116 115 113
50	C	1.427	115.171	-98.872	49 47 41	120	C	1.482	110.173	80.500	115 113 110
51	H	1.113	108.304	46.475	50 49 47	121	H	1.115	109.975	177.076	120 115 113
52	O	1.424	115.306	-65.096	50 49 47	122	H	1.116	111.006	59.690	120 115 113
53	C	1.423	114.968	-74.791	52 50 49	123	H	1.112	113.084	-62.088	120 115 113
54	H	1.113	108.020	65.180	53 52 50	124	C	1.585	109.288	52.387	113 110 104
55	C	1.539	107.131	-178.871	53 52 50	125	H	1.127	109.278	61.775	124 113 110
56	H	1.114	110.389	-58.794	55 53 52	126	O	1.359	111.923	-173.951	124 113 110
57	H	1.114	110.757	61.203	55 53 52	127	Si	1.727	136.554	-128.141	126 124 113
58	H	1.112	111.444	-178.415	55 53 52	128	C	1.857	111.963	-37.082	127 126 124
59	C	1.546	111.355	-55.696	53 52 50	129	H	1.105	107.895	180.000	128 127 126
60	O	1.418	111.259	-177.484	59 53 52	130	H	1.102	113.227	61.168	128 127 126
61	H	1.117	108.244	-61.201	59 53 52	131	H	1.102	112.607	-60.802	128 127 126
62	H	0.940	110.024	-80.420	60 59 53	132	C	1.855	103.666	-155.907	127 126 124
63	C	1.552	110.693	59.322	59 53 52	133	H	1.102	109.845	-178.110	132 127 126
64	C	1.543	104.878	-57.233	63 59 53	134	H	1.104	111.372	62.718	132 127 126
65	H	1.114	111.351	179.430	64 63 59	135	H	1.106	112.086	-58.162	132 127 126
66	H	1.115	108.155	-64.658	64 63 59	136	C	1.857	108.624	86.225	127 126 124
67	O	1.431	106.590	62.691	63 59 53	137	H	1.104	108.124	168.707	136 127 126
68	C	1.418	116.315	179.376	67 63 59	138	H	1.101	112.201	50.126	136 127 126
69	H	1.115	107.328	176.759	68 67 63	139	H	1.104	113.751	-71.305	136 127 126
70	H	1.113	110.735	58.676	68 67 63						

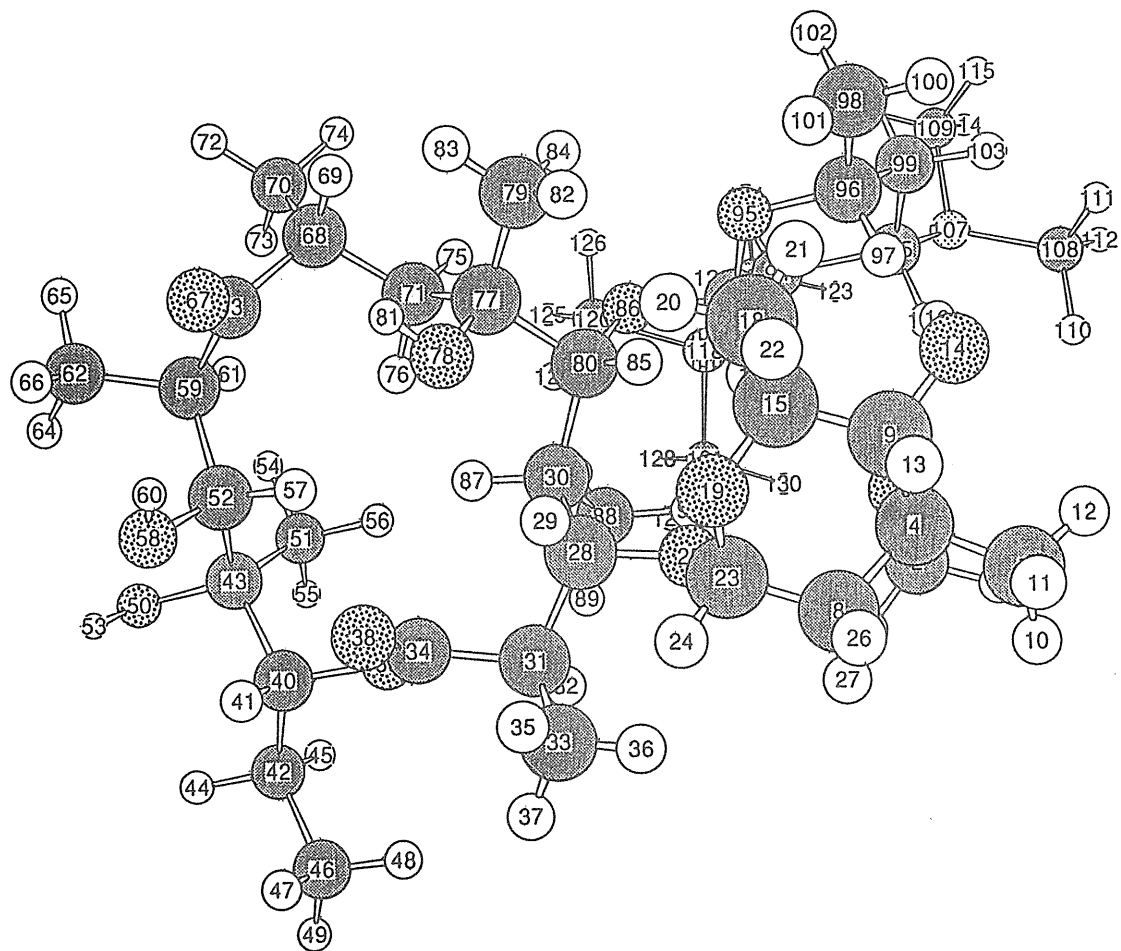


Fig. 19 Stereo drawing of the compound (41)

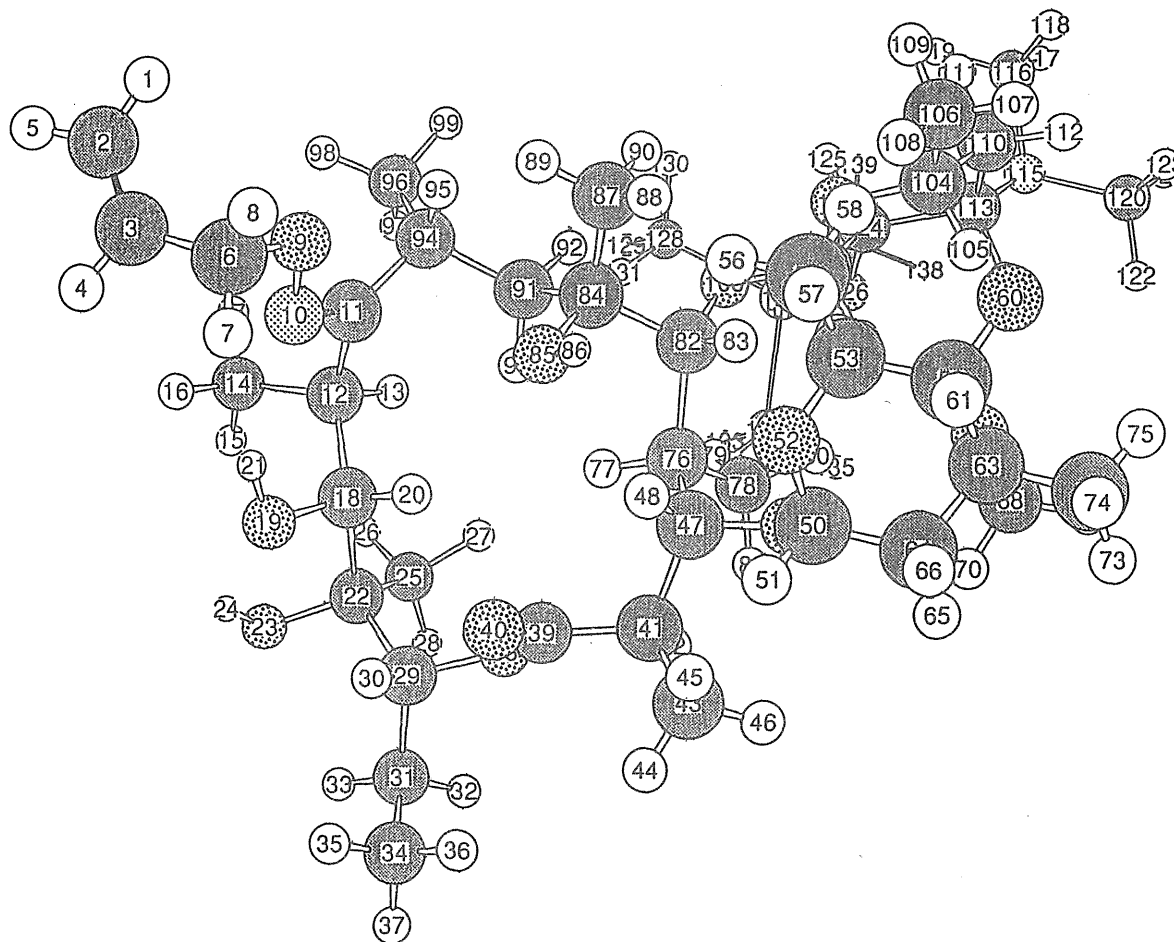


Fig. 20 Stereo drawing of the compound (42)

糸吉 論

マクロライド抗生物質EMの弱点を改良すべく種々の誘導体を合成してきた。そのうち6位水酸基をメチル化したCAMはEMと較べて酸性条件下でより安定であり、経口投与により高い血中濃度と優れた組織移行性を示す新しい世代のマクロライドとして、注目を集め、開発されるに至っている。

周知のようにEMには性質の異なった5つの水酸基が存在している。このうち6位の水酸基は三級の水酸基であり、11位に存在する二級の水酸基に優先して6位のみをメチル化することは困難なことである。EM及びEZの誘導体を出発原料とするメチル化反応では6位水酸基への選択性は認められなかった。

EZを基本骨格としてアグリコン部分を化学修飾したEZオキシム体(10)に6位水酸基への優れたメチル化の選択性が認められ、9位がオキシムの構造をとっていれば常に6位メチル化の選択性が保持されることを発見した。

CAM製造にはオキシム水酸基の保護基として2-クロロベンジル基が良く、またメチル化反応で塩基として水酸化カリウムが使用出来ること、酸性条件下での脱オキシム化もスムーズに進行することなどが明らかとなり製造法の確立へ大きく前進し、EM50kgスケールでCAMを収率29%で得ることが出来た。

しかし、ベンジルクロロホルメイトの使用は大量合成には不適であり、しかも脱保護後のN-メチル化工程を必要とする。改良合成法としてベンジル型の四級塩法、あるいは2'位の水酸基をTMS基で保護したベンジルシリル化法を検討した。しかし、いずれの合成法も大量合成に適した方法とはいえなかった。

ベンジル型の保護基を使わないでしかもone pot 反応でTMS基と同時に保護と脱保護が出来るオキシムの保護基としてアセタール型の保護基が考えられた。そこで著者等はオキシムアセタールの種類を検討したところ、1,1-ジイソプロポキシシクロヘキサンとの反応で得られる9-[O-(1-イソプロポキシ)シクロヘキシルオキシム](39e)が6位メチル化の反応性や選択性にも優れ、また予想通りone pot 反応で全ての保護基の脱離と脱オキシム化が行えた。

更に検討の結果アセタール化とシリル化もアセトニトリル中、ピリジン塩酸塩4当量を使用して順次反応を行うとone pot で工程を進められることがわかった。

以上の結果をもとに、EM200kgスケールでCAMを製造したところト

ータル収率42%で達成する事が出来た。

ここにおいてクラリスロマイシンの製造法が確立した。

その成功の要因として

- 1) エリスロマイシン A 9-オキシム誘導体では6位水酸基が選択的にメチル化されること
- 2) 第三級水酸基のメチル化反応が非プロトン性溶媒の存在下に水酸化カリウムのような塩基で容易に進行したこと
- 3) 水酸基の保護及び脱保護と脱オキシムが各々 one pot 反応で行える TMS 基と 1-イソプロポキシシクロヘキシルアセタール型の保護基が開発出来たこと

があげられる。

謝 辞

本稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御教示を戴きました城西大学薬学部教授 菊川靖雄先生に深甚なる感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するに当り、過分の御便宜、御鞭撻を戴きました大正製薬株式会社常務取締役 大関正弘博士，同総合研究所医薬開発研究部門統括部長 花田和紀博士，同有機化学研究部部長 畑山勝男博士，同薬事調査部参事 曾田馨博士に深く感謝申し上げます。

本研究に終始御協力、御助言を戴きました応用生物研究部部長 森本繁夫博士，次席研究員 安達孝博士，有機化学研究部 朝賀俊文主任研究員，樫村政人主任研究員補に心から感謝申し上げます。

また、本研究に御協力を戴きました有機化学研究部次席研究員 五井正美，三口守公両博士，技術情報部 松永融課長，特許部 中神浄二課長並びに分子軌道法の計算に協力戴いた有機化学研究部次席研究員 川島豊博士に心より感謝申し上げます。

大量合成の検討に御協力戴いた当社合成部 杉浦陳之部長，平沢栄蔵課長，また製造検討を戴いた保土ヶ谷化学工業株式会社筑波研究所 前田英雄所長に感謝の意を表します。

実験の部

融点は柳本微量融点測定器で測定した。融点は未補正である。赤外吸収スペクトルは Jasco DS-701G IR スペクトロメーターを用いて、又 ^1H および ^{13}C 核磁気共鳴スペクトルは Varian XL-200 スペクトロメーターを用い、各 200MHz 及び 50MHz で測定した。質量分析スペクトルは Jeol JMS-SX102 マススペクトロメーターで測定した。

カラムクロマトグラフィーはシリカゲル(ワコーゲル C-200)で行った。薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲル薄層板 60F₂₅₄(メルク社製)を用いた。液体クロマトグラフィー(HPLC)は TSK Gel OD-120A のカラム(4.6×250mm)、展開溶剤 アセトニトリル-水(85:15)を用い 40℃、流量 1 ml/分で展開、220nm の UV で検出した。有機溶媒層の乾燥はすべて硫酸マグネシウムを用いた。以下の略号を用いた：DMSO；ジメチルスルホキシド，THF；テトラヒドロフラン，DMF；*N,N*-ジメチルホルムアミド。

オキシム体は一般に (*E*)-及び(*Z*)-の両異性体が存在する。Erythromycin A のオキシム誘導体においては、(*Z*)-体が不安定で反応の後処理などによって、容易に安定な (*E*)-体に変換する。

実験はことわりのない限り (*E*)-体を用いて行った。

第2章の実験

E Z オキシムのメチル化

2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-Oxime (E Z オキシム) (10) の合成 — 2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A (E Z) (250g, 0.25mol)，無水酢酸ナトリウム(124.6g, 1.5mol)及び塩酸ヒドロキシルアミン(87.93g, 1.25mol)をメタノール(1000ml)中室温にて6日間攪拌、次いで30分加熱還流した。反応後、減圧下に溶媒を濃縮、約半量とし水(300ml)に加える。析出してきた結晶を濾取、順次水、飽和重曹水、水で洗浄後乾燥した。塩化メチレン-*n*-ヘキサンより再結晶してE Z オキシム(189.96g, 75%)を

得た. mp 152–154°C. IR(KBr) cm^{-1} : 3600–3200, 1760, 1735, 1700. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.82 & 2.86(3H, NCH_3), 3.02 & 3.38(3H, $3''\text{-OCH}_3$), 5.00–5.22(4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 7.14–7.48(10H, m, aromatic), 8.14–8.44(1H, bs, =NOH). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 28.8 & 28.9(NCH_3), 49.5($3''\text{-OCH}_3$), 67.2 & 67.5(NCOOCH_2), 69.4 & 69.7(OCOCH_2), 171.1(C-9), 175.3 & 175.4(C-1). FD-MS m/z 1003(MH^+).
Anal. Calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{17}$: C, 62.26; H, 7.84; N, 2.79. Found: C, 62.50; H, 7.61; N, 2.67.

EZオキシムのメチル化 — EZオキシム(1.0g, 1.0mmol)を DMSO-THF(1:1)溶液(12ml)に加え, 氷冷, 攪拌下にヨウ化メチル(35mg, 2.5mmol)と85%水酸化カリウム粉末(14mg, 2.0mmol)を加え, 更に室温で2時間攪拌した. 反応後, トリエチルアミン(2ml, 14mmol)を加えて, 酢酸エチルで抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄, 乾燥した. 溶媒を減圧下に濃縮, 残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-*n*-ヘキサン, 1:1)にて精製. 2'-*O*, 3'-*N*-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-*O*-methyl-*N*-demethylerythromycin A 9-(*O*-methyloxime)(16a)(0.8g, 78%)を得た. IR(KBr) cm^{-1} : 3500–3350, 1750, 1735, 1700. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.85 & 2.99(3H, NCH_3), 3.00 & 3.38(3H, $3''\text{-OCH}_3$), 3.05(3H, s, 6- OCH_3), 3.79(3H, s, = NOCH_3), 5.1–5.3(4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 7.2–7.4(10H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 50.5(6- OCH_3), 63.4(= NOCH_3). Anal. Calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{17}$: C, 62.89; H, 8.02; N, 2.72. Found: C, 62.48; H, 7.93; N, 2.65.

2'-*O*-3'-*N*-Bis(benzyloxycarbonyl)-*N*-demethylerythromycin A 9-[*O*-(2-Chlorobenzyl)oxime](15)の合成 — (方法 A) EZオキシム(170g, 0.17mol)と 2-chlorobenzyl chloride (30.02g, 0.19mol)を DMF(680ml)に溶解, 冷却下に85%水酸化カリウム粉末(12.3g, 0.19mol)を攪拌しながら加えた. そのまま3時間攪拌した後, 反応溶液を水に注加した. 沈澱してきた結晶を濾取, 15%エタノール水溶液(3L)中で粉碎した後, 濾取, 水洗, 乾燥し, 15の結晶(189.74g, 99%)を得た. 酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶. mp 111–113°C. IR(KBr) cm^{-1} : 3500–3200, 1748, 1735, 1700. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.80 & 2.84(3H, NCH_3), 3.00 & 3.37(3H, $3''\text{-OCH}_3$), 5.15(2H, s, = NOCH_2), 5.00–5.24(4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 7.20–7.52(14H, m, aromatic). ^{13}C NMR Table 7 参照. FD-MS m/z 1127(MH^+). Anal. Calcd

for $C_{59}H_{83}N_2O_{17}$: C, 62.84 ; H, 7.42 ; N, 2.48. Found : C, 62.41 ; H, 7.41 ; N, 2.45.

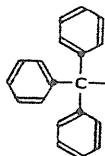
(方法 B) Erythromycin A 9-oxime(22) (1.498g, 2.0mmol), 2-chlorobenzyl chloride(354mg, 2.2mmol), 及び85%水酸化カリウム粉末(165mg, 2.5mmol)を DMF(100ml)に加え室温で5時間攪拌した. 反応物を氷水(500ml)中に注加, 酢酸エチルで抽出した. 有機層を分取, 飽和食塩水で洗浄, 乾燥した. 溶媒留去後残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した後 n-ヘキサンより再結晶し erythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime] (21) (1.562g, 89%)を得た. mp 114-117°C.

化合物(21) (5g, 5.7mmol)及び炭酸水素ナトリウム(5.77g)をジオキサン(8.5ml)に加え, 攪拌下55-56°Cで benzyl chloroformate(8.14ml, 57mmol)を滴下した. 次いで60°C 1時間攪拌, 冷却後, 塩化メチレンで希釈した. 不溶物を濾去, 母液に n-ヘキサンを加えると目的物(15) (5.92g, 92%)の結晶が得られた.

(Z)-オキシム体[(Z)-15]の合成 — Erythromycin A 9-oxime(22)の粗結晶(113g)をカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム, 0-5 : 100, グラジエント溶出)に付し, 分画(TLC, Rf 0.3)を集め減圧下で濃縮(Z)-22(5.1g)を得た. このものは若干の (E)-体を含有し, 不安定で精製が困難である. 次いで(Z)-22(5.1g, 5.08mmol)と 2-chlorobenzyl chloride(1.25g, 7.76mmol)を DMF(40ml)中, 氷冷下攪拌しながら85%水酸化カリウム粉末(0.51g, 7.73mmol)を加えた. 2時間反応後飽和食塩水に注加した. 酢酸エチル(100ml)で抽出後, 食塩水で洗浄, 乾燥した. 溶媒留去した後, カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン, 1:1-1:2)で精製. 第一分画より化合物(15) (1.51g, 26%), 第二分画より (Z)-15 (3.39g, 59%)を得た. [(Z)-15]はエーテル-n-ヘキサンより再結晶して精製した. mp 145-147°C. IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2947, 1748, 1708. 1H NMR(CDCl₃) δ : 2.81 & 2.85(3H, NCH₃), 3.01 & 3.38(3H, 3''-OCH₃), 5.02-5.21(6H, COOCH₂ × 2 and =NOCH₂), 7.22-7.41(14H, m, aromatic). ^{13}C NMR Table 7 参照. FAB-MS m/z 1127(MH⁺). Anal. Calcd for $C_{59}H_{83}ClN_2O_{17}$: C, 62.84 ; H, 7.42 ; N, 2.48. Found : C, 62.52 ; H, 7.43 ; N, 2.24.

2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-(O-Methyloxime) (11) の合成 — E Z オキシム (2.0g, 2.0mmol) のアセトン (100ml) 溶液にヨウ化メチル (426mg, 6.0mmol) と水酸化カリウム粉末 (290mg, 2.2mmol) を加え室温で2時間半撹拌した。反応後溶媒を減圧下に留去、残渣をエーテル-n-ヘキサンより再結晶して11の無色結晶 (1.92g, 95%) を得た。mp 118-121°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3426, 2947, 1751, 1708, 1627. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.81 & 2.85 (3H, NCH_3), 3.00 & 3.38 (3H, $3''\text{-OCH}_3$), 3.82 (3H, s, $=\text{NOCH}_3$), 5.00-5.16 (4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 7.20-7.37 (10H, m, aromatic). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 28.9 (NCH_3), 49.0 & 49.6 ($3''\text{-OCH}_3$), 61.8 ($=\text{NOCH}_3$), 67.2 & 67.5 (NCOOCH_2), 69.4 & 69.7 (OCOCH_2). FAB-MS m/z 1017 (MH^+).

2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-(O-Allyloxime) (12) の合成 — E Z オキシム (3g, 3mmol) より15の方法 A) と同様に行い目的物 (12) (1.9g, 60%) を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 2974, 1751, 1631. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.81 & 2.85 (3H, NCH_3), 3.00 & 3.38 (3H, $3''\text{-OCH}_3$), 4.50-4.53, 5.12-5.21 and 5.80-5.99 (5H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.01-5.20 (4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 7.05-7.40 (10H, m, aromatic). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 28.9 (NCH_3), 49.5 & 49.8 ($3''\text{-OCH}_3$), 67.1 & 67.9 (NCOOCH_2), 69.4 & 69.7 (OCOCH_2), 74.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 133.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). FAB-MS m/z 1043 (MH^+).

2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-(O-Trityloxime) (13) の合成 — E Z オキシム (1.0g, 1mmol), trityl chloride (1.0g, 3mmol), 及びトリエチルアミン (1ml, 7mmol) の DMF (2ml) 溶液を80-100°Cで5時間撹拌した後、水 (300ml) に注加した。塩化メチレンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒留去、得られた粗結晶をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-n-ヘキサン, 1:1) で精製すると目的の13 (0.8g, 65%) が得られた。mp 126-128°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3467, 2974, 1752, 1737, 1704. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.81 & 2.8 (3H, NCH_3), 2.98 & 3.38 (3H, $3''\text{-OCH}_3$), 4.98-5.16 (4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 7.2-7.4 (25H, m, aromatic). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 28.9 (NCH_3), 49.0 & 49.5 ($3''\text{-OCH}_3$), 67.2 & 67.5 (NCOOCH_2), 69.4 & 69.7 (OCOCH_2), 144.2 []. FAB-MS m/z 1245 (MH^+).

2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-(O-Benzylloxime) (14) の合成 — E Z オキシム (20.06g, 20mmol) と 60% 水素化ナトリウム (120mg, 30mmol) より 15 の (方法 A) に従って合成した。カラムクロマトグラフィー (Art. 7734, Merck Co., 酢酸エチル-n-ヘキサン, 1:2-1:1) で精製, 14 (17.9g, 82%) を得た。酢酸エチル-石油エーテルより再結晶。mp 105-107°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1750, 1735, 1700. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.79 & 2.84 (3H, NCH_3), 2.99 & 3.37 (3H, 3''-OCH₃), 5.00-5.20 (6H, $\text{COOCH}_2 \times 2$ and $=\text{NOCH}_2$), 7.20-7.50 (15H, m, aromatic). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 28.9 (NCH_3), 49.0 & 49.5 (3''-OCH₃), 67.1 & 67.4 (NCOOCH_2), 69.4-69.7 (OCOCH_2), 76.1 ($=\text{NOCH}_2$), 172.1 (C-9), 175.0 & 175.1 (C-1). Anal. Calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{17}$: C, 64.82 ; H, 7.74 ; N, 2.56. Found : C, 64.41 ; H, 7.56 ; N, 2.64.

2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2-Chlorobenzyl)oxime] (20a) の合成 — 化合物 (15) (140g, 0.124mol) をヨウ化メチル (10.05ml, 0.161mol) と共に DMSO-THF (1:1) 溶液 (560ml) に溶解, 氷冷攪拌下に 85% 水酸化カリウム粉末 (9.83g, 0.149mol) を加えた。2 時間 5°C で攪拌した後, トリエチルアミン (28ml, 0.387mol) でクエンチし, 更に攪拌を 2 時間継続した。反応溶液を酢酸エチル-飽和食塩水 (1800ml/900ml) の混合二層溶液中に注加した。有機層を順次飽和食塩水, 飽和重曹水, 1N 塩酸 (食塩で飽和), 飽和重曹水, 飽和食塩水で洗浄した後, 乾燥。溶媒を減圧で留去, 残渣をイソプロパノールで再結晶すると化合物 (20a) (120.9g, 86%) が得られた。mp 191-193°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3600-3200, 1752, 1732, 1690. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.82 & 2.86 (3H, NCH_3), 2.98 (3H, s, 6-OCH₃), 3.01 & 3.40 (3H, 3''-OCH₃), 5.0-5.22 (4H, $\text{COOCH}_2 \times 2$), 5.42 & 5.48 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, $=\text{NOCH}_2$), 7.18-7.52 (14H, m, aromatic). ^{13}C NMR Table 7 参照。FD-MS m/z 1141 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{85}\text{Cl N}_2\text{O}_{17}$: C, 63.12 ; H, 7.50 ; N, 2.45. Found : C, 63.10 ; H, 7.39 ; N, 2.52.

(Z)-オキシム体 [(Z)-20a] の合成 — [(Z)-11] (1.128g, 1.0mmol), ヨウ化メチル (0.1ml, 1.6mmol), 及び 85% 水酸化カリウム粉末 (86mg, 1.3mmol) を 20a と同様の方法により無水 DMSO-THF (1:1) 溶液 (14ml) 中にて反応させると [(Z)-24a] (0.68g, 60%) が得られた。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶。mp 172-175°C. IR (KBr)

cm^{-1} : 3403, 2977, 1755, 1737, 1692. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.81 & 2.85 (3H, N CH_3), 2.97 (6- OCH_3), 3.00 & 3.38 (3H, 3''- OCH_3), 5.01-5.19 (6H, $\text{COOCH}_2 \times 2$ and = NOCH_2), 7.20-7.44 (14H, m, aromatic). ^{13}C NMR Table 7 参照. FAB-MS m/z 1141 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_{17}$: C, 63.12 ; H, 7.50 ; N, 2.45. Found : C, 63.31 ; H, 7.57 ; N, 2.32.

メチル体 (20a) の関連化合物 — 上記化合物 (20a) の再結晶の母液を減圧下で蒸留乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル, 197:3-100:3-9:1) で精製, 三分画を得た。

最初の分画より 2'- O , 3'- N -Bis(benzyloxycarbonyl)-6, 4''-di- O -methyl- N -demethylerythromycin A 9-[O -(2-chlorobenzyl)oxime] (20c) を得た。IR(KBr) cm^{-1} : 3436, 2975, 2831, 1751, 1735, 1707. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.80 & 2.84 (3H, N CH_3), 2.79 & 3.37 (3''- OCH_3), 2.98 & 2.99 (6- OCH_3), 3.49 & 3.50 (4''- OCH_3), 7.16-7.46 (14H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 28.6 (NCH_3), 49.2 & 49.5 (3''- OCH_3), 50.7 (6- OCH_3), 72.7 (=NO CH_2), 89.0 (C-4''), 167.8 (C-9), 175.5 & 175.6 (C-1). FAB-MS m/z 1155 (MH^+).

二番目の分画の残渣を塩化メチレン-イソプロパノールより再結晶すると 6- O -メチル体 (24a) と 2'- O , 3'- N -bis(benzyloxycarbonyl)-6, 11-di- O -methyl- N -demethylerythromycin A 9-[O -(2-chlorobenzyl)oxime] (20b) の混合物が得られた。20b の物性。IR(KBr) cm^{-1} : 3461, 2977, 1745, 1731, 1698. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.81 & 2.86 (3H, NCH_3), 2.98 & 3.40 (3H, 3''- OCH_3), 3.02 & 3.03 (3H, 6- OCH_3), 3.60 (3H, s, 11- OCH_3), 7.16-7.46 (14H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 28.7 (NCH_3), 49.0 & 49.5 (3''- OCH_3), 50.2 (6- OCH_3), 62.1 (11- OCH_3), 72.3 (=NO CH_2), 167.8 (C-9), 175.5 & 175.6 (C-1). FAB-MS m/z 1155 (MH^+). 20b の標準サンプルは以下の方法で合成した。2'- O , 3'- N -Bis(benzyloxycarbonyl)-6, 11-di- O -methyl- N -demethylerythromycin A⁵⁾ を塩酸ヒドロキシアミンと酢酸ナトリウムの存在下にオキシム化をした後, 2-chlorobenzyl chloride と水酸化カリウムを DMF 中で反応することによって得られる。

最後の分画から得た残渣を酢酸エチルと塩化メチレンの混合溶媒を用いて7回再結晶する。この操作により原料(15)が回収される。次に、各再結晶で得た母液を集め濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-酢酸エチル20:1)で精製することによって 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-11-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime] (20d)を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 3469, 2975, 2938, 1752, 1704. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.81 & 2.86(3H, NCH_3), 2.97 & 3.40 (3H, 11-O CH_3), 7.17-7.46(14H, m, aromatic). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 28.8(NCH_3), 48.9 & 49.5(3''-O CH_3), 72.3(=NO CH_2), 176.1(C-1). FAB-MS m/z 1141(MH^+).

2'-O,3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-(O-Methyloxime) (16a) の合成 — 化合物(11) (1.02g, 1.0mmol)から20aと同様の合成法によって16a(0.82g, 80%)が得られた。E Zオキシムのメチル化で得られた化合物と一致した。

2'-O,3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-(Allyloxime) (17a) の合成 — 化合物(12) (1g, 1mmol)のメチル化によって21a (1g, 98%)が得られた。メチル化の選択性を検討する目的で合成した。

2'-O,3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-(O-Trityloxime) (18a) の合成 — 化合物(13) (450mg, 0.36mmol)から24aと同様の方法により合成。カラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し18a(270 mg, 59%)を得た。IR(KBr) cm^{-1} : 3436, 2975, 1752, 1735, 1707. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.81 & 2.86(3H, NCH_3), 2.98 & 3.39(3H, 3''-O CH_3), 2.99 & 3.00(3H, 6-O CH_3), 5.10-5.19(4H, COO CH_2), 7.20-7.40(25 H, m, aromatic). FAB-MS m/z 1259(MH^+).

2'-O,3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-(O-Benzoyloxime) (19a) の合成 — 化合物(14) (1.09g, 1mmol)から20aと同様の方法により合成した。カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン, 1:1)で精製し19a(830mg, 76%)を得た。エーテル-石油エーテルより再結晶。mp 154.5

-156°C. IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 1750, 1735, 1700. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.80 & 2.84(3H, NCH_3), 2.98(3H, s, 6- OCH_3), 3.03 & 3.38(3H, 3''- OCH_3), 4.96-5.24(6H, $\text{COOCH}_2 \times 2$ and $=\text{NOCH}_2$), 7.20-7.50(15H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 28.8(NCH_3), 49.0 & 49.5(3''- OCH_3), 67.1 & 67.4(NCOOCH_2), 69.4 & 69.7(COOCH_2), 75.8($=\text{NOCH}_2$), 170.3(C-9), 175.4 & 175.5(C-1). Anal. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{17}$: C, 65.08; H, 7.83; N, 2.53. Found: C, 64.76; H, 7.83; N, 2.53.

化合物(11-15)のメチル化の選択性 — 各1gのオキシム誘導体(11-15)をDMSO-THF(1:1)溶液(10ml)中ヨウ化メチル(1.3当量)及び85%水酸化カリウム(1.1当量)を攪拌, 氷冷下1時間30分反応した. 反応液に50%ジメチルアミン水溶液(0.5ml)を加え室温で更に30分攪拌を続けた. 次いで酢酸エチルで抽出, 飽和食塩水で洗浄, 乾燥した. 溶媒を減圧下に留去, 残留物を HPLC にかけて分析した.

化合物(15)の(E)-及び(Z)-異性体のメチル化比較実験 — (15)及び[(Z)-15]各1gを20aと同様の方法でメチル化した. 反応開始後, 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90分後に反応液(0.1ml)を採取し酢酸エチル(1ml)と水(1ml)及びジメチルアミン水溶液(1滴)からなる混合物に加える. 有機層を分取, 濃縮乾固後, 残留物を HPLC で分析した.

Erythromycin A 9-[O-(2-Chlorobenzyl)oxime](21)の合成 — Erythromycin A 9-oxime(22)(1.498g, 2.0mmol), 2-chlorobenzyl chloride(354mg, 2.2mmol)及び85%水酸化カリウム粉末(165mg, 2.5mmol)をDMF(100ml)に加え室温で5時間攪拌した. 反応溶液を氷水(500ml)中にあけ, 酢酸エチルにて抽出した. 有機層を水洗, 乾燥した後, 溶媒を減圧下に留去した. 残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し, n-ヘキサンから再結晶, erythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime](21)(1.562g, 89%)を得た. mp 114-117°C. ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 40.3 & 40.3[$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 49.5(3''- OCH_3), 63.1($=\text{NOCH}_2$), 172.6(C-9), 175.3(C-1).

(Z)-オキシム体[(Z)-21]の合成 — EMオキシムの再結晶後の母液の約5分の1量を減圧濃縮乾固して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール, 20:1)で精製, Rf値0.21の区分を集め濃縮すると[(Z)-22](約500mg)

得られた。更に精製することなく化合物(21)の合成と同様に反応して得た。mp 111-114°C。 ^{13}C NMR Table 7 参照。

6-O-Methyl-N-demethylerythromycin A 9-Oxime (25)の合成 — 化合物(20a) (80g, 70mmol), パラジウム黒(8g), 酢酸(20ml)をメタノール-水(560ml/20ml)の混合溶液中, 水素ガス雰囲気下に室温で7時間攪拌した。触媒を濾取しメタノール(200ml)で洗浄した。濾液と洗浄液を一緒にして水(1000ml)に加えた。混合物のpHを1N水酸化ナトリウムで10.3とした後, 更に2時間攪拌した。析出してきた結晶を濾取, 水で磨砕した後, 再び濾取乾燥した。得られた粗結晶(25) (52.5g)を最少量のエタノールに溶解, 5°Cで一夜放置すると25(47.09g, 90%)の無色の結晶が得られた。mp 247-249°C。IR(KBr) cm^{-1} : 3600-3200, 1727, 1710。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.41(3H, s, NCH_3), 3.10(3H, s, 6- OCH_3), 3.32(3H, s, 3''- OCH_3), 8.4-8.8(1H, bs, =NOH)。 ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 33.2(NCH_3), 49.5(3''- OCH_3), 51.2(6- OCH_3), 170.8 (C-9), 175.5(C-1)。SIMS m/z 749(MH^+)。Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_{13}$: C, 59.34; H, 9.15; N, 4.74。Found: C, 59.35; H, 8.87; N, 4.78。

6-O-Methylerythromycin A 9-oxime (26)の合成 — 化合物(25) (7.49g, 10mmol), 蟻酸(0.92g, 20mmol)及び35%ホルムアルデヒド水溶液(5.14ml, 62mmol)をメタノール(100ml)に加え5時間加熱還流した。反応液を減圧で濃縮乾固し水(100ml)に注加, 混合物のpHを9.5-10.5に調整, 次いで塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄乾燥した。溶媒を減圧下に留去, 残渣をエタノール-石油エーテルより再結晶して(26) (6.82g, 94%)を得た。mp 161-171°C (180-185°Cで固化 248-251°Cで再溶融する)。IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 1730, 1625。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.29[6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.11(3H, s, 6- OCH_3), 3.33 (3H, s, 3''- OCH_3)。 ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 40.24[$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 49.5(3''- OCH_3), 51.2(6- OCH_3), 170.1(C-9), 175.7(C-1)。SIMS m/z 763(MH^+)。Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_{13}$: C, 59.82; H, 9.25; N, 3.67。Found: C, 59.83; H, 8.85; N, 3.58。

Clarithromycinの合成 — (方法 A)化合物(26) (7.63g, 10mmol)及び次亜硫酸ナトリウム(4.16g, 40mmol)をエタノール-水(32ml/48ml)の混合溶液に加え6時間加熱還流した。反応後室温に戻して水(80ml)に注加した。混合物のpHを1N水

酸化ナトリウム溶液で10-10.3に調整した。析出してきた結晶を濾取，水洗した後乾燥した。エタノールから再結晶して clarithromycin(5.0g, 68%)の無色針状結晶を得た。mp 223-225°C. [文献値⁵⁾ : 222-225°C] Anal. Calcd for $C_{38}H_{69}NO_{13}$: C, 61.02 ; H, 9.30 ; N, 1.87. Found : C, 61.08 ; H, 9.06 ; N, 2.05.

(方法 B)化合物(25)(5.0g, 6.68mmol), 35%ホルムアルデヒド水溶液(2.3ml)及び99%蟻酸(0.5ml, 13.2mmol)のエタノール(25ml)溶液を2時間加熱還流した。次いで，次亜硫酸ナトリウム(4.86g, 46.8mmol)と水(25ml)を加えて更に2時間還流を続けた。2N水酸化ナトリウム水溶液を反応溶液のpHが10.5付近になるまで滴下し，時々攪拌しながら室温で3時間放置した。沈澱してきた結晶を濾取，水洗，乾燥した。エタノールより2回再結晶することにより clarithromycin(3.59g, 72%)の無色針状結晶を得た。

Catalytic transfer hydrogenation(CTH)法による保護基の脱離

CTH法によるbenzyloxycarbonyl基脱離の一般的方法 — 2'-O,3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethylerythromycin A(27)²⁰⁾(0.2mmol), 10%パラジウム-炭素(20mg), 水素供与体(4当量)をメタノール(10ml)溶液中加熱攪拌しながら，脱離反応の進行状況を反応溶液から少量のサンプルを取り重曹水を加え，酢酸エチルで抽出，有機層をTLCにかけてチェックした。反応終了後，パラジウム-炭素を濾過，メタノール(約10ml)で洗浄。濾液と洗液を一緒にして濃縮，重曹水(約20ml)を加え酢酸エチル(20ml×2)で抽出。有機層を飽和食塩水で洗浄，乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し，化合物(28)と(29)を得た。

化合物(28)：エタノールより再結晶。mp 221-222°C. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s, 6-OCH₃), 5.16(2H, s, COOCH₂), 7.36(5H, s, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 28.4(NCH₃), 49.4(3"-OCH₃), 50.6(6-OCH₃), 67.3(COOCH₂), 157.2(COOCH₂), 175.6(C-1), 270.7(C-9). FAB-MS m/z 890 [$(\text{M}+\text{Na})^+$].

化合物(29)：メタノールより再結晶。mp 228°C. [文献値⁴²⁾ : mp 220-222°C] Table 14 に溶媒を種々代えて上記と同様の反応を行った結果を示した。

CTH法によるbenzyloxycarbonyl及びbenzyl基脱離の一般的方法 — 2'-O, 3'-N-Bis(benzyloxycarbonyl)-6-O-methyl-N-demethyerythromycin A-9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime] (20a) (1.1g, 0.1mmol), 10%パラジウム-炭素(25mg)及び水素供与体を溶媒(10ml)に加え加熱還流あるいは室温にて攪拌した。上記脱保護と同様の後処理を行い、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物(30)と(25)を得た。

化合物(30)：泡状物。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.44(3H, s, NCH_3), 3.00(6- OCH_3), 3.32(3H, s, 3''- OCH_3), 5.14 & 5.16(2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, = NOCH_2), 7.19-7.43(4H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 33.0(NCH_3), 49.4(3''- OCH_3), 50.8(6- OCH_3), 72.9(=NOCH₂), 170.9(C-9), 175.3(C-1). FAB-MS m/z 873(MH^+).

化合物(25)：エタノールより再結晶。mp 247-250°C. 物理化学的性状は前出の化合物(25)に一致した。

四級塩法

2'-O-Benzyl-3'-[benzyl(dimethyl)ammonio]-3'-de(dimethylamino)erythromycin A 9-O-(benzyloxime) bromide(33)の合成 — Erythromycin A 9-oxime(5g)の DMSO-THF(1:1) (50ml)溶液に benzyl bromide(3.18ml)を加え室温にて1時間半攪拌。次いで50%水素化ナトリウム(0.737g)を加えて更に2時間攪拌をした。水(150ml)で希釈、酢酸エチル(150ml)で2回抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下に溶媒を留去、得られた残渣をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶すると33(6.34g)が得られた。mp 136-138°C. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.98(3H, s, NCH_3), 3.24(3H, s, NCH_3), 3.36(3H, s, 3''- OCH_3), 4.57 & 5.37(3H, ABq, $J=12\text{Hz}$, 2'- OCH_2Ph), 5.00 & 5.18(2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, NCH_2Ph), 5.06 & 5.07(2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, = NOCH_2Ph), 7.29-7.41(15H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 44.9 & 49.6[$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 49.7(3''- OCH_3), 68.6(NCH_2Ph), 75.6(2'- OCH_2Ph), 171.5(C-9), 175.3(C-1). FD-MS m/z 1019(ammonium cation).

2'-O-Benzyl-3'-[benzyl(dimethyl)ammonio]-3'-de(dimethylamino)-6-O-methylethrythromycin A 9-O-(benzyloxime) bromide/iodide(34)の合成 — 化合物(33)(5g)を DMSO-THF(1:1)溶液(20ml)に溶解、氷冷下にヨウ化メチル(0.39g)及

び85%水酸化カリウム粉末を順次加え2時間攪拌を行った。水(100ml)を注加後、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。有機層を減圧下に濃縮乾固、残渣を石油エーテル(30ml)で洗浄して34(5.47g)を得た。無色泡状物質。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.94(3H, s, NCH_3), 3.25(3H, s, NCH_3), 3.04(3H, s, 6- OCH_3), 3.38(3H, s, 3''- OCH_3), 4.60 & 5.40 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, 2'- OCH_2Ph), 5.04 & 5.06 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, = NOCH_2Ph), 7.20-7.75(15H, m, aromatic). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 47.3 & 49.6 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 49.6(3''- OCH_3), 50.8(6- OCH_3), 68.5(NCH_2Ph), 75.4(2'- OCH_2Ph), 75.9(= NOCH_2Ph). FAB-MS m/z 1033(ammonium cation).

6-O-Methylerythromycin A 9-oxime(26)の合成 — 化合物(34)(5g), 10%パラジウム-炭素(1g)及び蟻酸アンモニウム(5.63g)をDMF(50ml)に加え50℃で3時間攪拌した。反応後触媒を濾過、少量のメタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を一緒にして水(130ml)中に注加した後、酢酸エチル(130ml)で2回抽出した。有機層を食塩水(250ml)で洗浄、溶媒を減圧下に留去して得た化合物(35)をメタノール(50ml)に溶解、10%パラジウム-炭素(4g), 蟻酸アンモニウム(0.52g)及び蟻酸(3.15ml)を加え50℃にて3時間攪拌した。反応後、触媒を濾過、メタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を一緒にして減圧下に濃縮、残渣に重曹水(100ml)を加え酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。有機層を食塩水(200ml)で洗浄した後、乾燥。溶媒を減圧下に留去すると26の結晶(3.26g)が得られた。エタノール-石油エーテルから再結晶した。

Clarithromycinの合成 — 化合物(26)(3g)と次亜硫酸ナトリウム(3.27g)をエタノール(30ml)と水(30ml)の混合溶液中6時間加熱還流した。反応液に水(60ml)を加え、溶液のpHを飽和重曹水で10以上にする。析出してきた沈澱を濾取、水洗した。エタノールより再結晶して clarithromycin(2.1g)を得た。mp 223-225℃.

ベンジルシリル化法

2',4''-O-Bis(trimethylsilyl)erythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime](36)の合成 — Erythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime](25)(8.7g, 10mmol)を酢酸エチル(10ml)に溶解し、1-(trimethylsilyl)imidazole(2.8g, 20mmol)及び chlorotrimethylsilane(2.53ml, 20mmol)の酢酸エチル溶液(10ml)を室

温で一度に加え、1時間攪拌した。反応後 *n*-ヘキサンで希釈、有機層を水、食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下に留去すると目的物(36)の泡状物質(9.78g, 96%)が得られた。ヘプタンより再結晶した。mp 148–149°C. ^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.1[9H, s, 2'-OSi(CH₃)₃], 0.15[9H, s, 4''-OSi(CH₃)₃], 2.23[6H, s, 3'-N(CH₃)₂], 3.30(3H, s, 3''-OCH₃). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 0.9[4''-OSi(CH₃)₃], 1.0 [2'-OSi(CH₃)₃], 41.0[3'-N(CH₃)₂], 49.7(3''-OCH₃), 172.1(C-9), 175.9(C-1). EI-MS *m/z* 1016(M^+).

2', 4''-*O*-Bis(trimethylsilyl)-6-*O*-methylethromycin A 9-[*O*-(2-chlorobenzyl)oxime] (37) の合成 — 化合物(36) (5.09g, 5 mmol)を DMSO-THF(1:1)溶液(100ml)に溶解、ヨウ化メチル(0.41ml, 6.59mmol)及び85%水酸化カリウム粉末(360mg, 5.45mmol)を氷冷下に反応した。1.5時間反応後ジメチルアミン(2 ml)を加え更に30分攪拌、*n*-ヘキサンで抽出。有機層を水、食塩水で洗浄乾燥した。溶媒を減圧下に留去すると37(4.3g, 83%)の泡状物質が得られた。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.1[9H, s, 2'-OSi(CH₃)₃], 0.15[9H, s, 4''-OSi(CH₃)₃], 2.22[6H, s, 3'-N(CH₃)₃], 3.06(3H, s, 6-OCH₃), 3.32(3H, s, 3''-OCH₃). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 0.9[4''-OSi(CH₃)₃], 1.1 [2'-OSi(CH₃)₃], 40.4[3'-N(CH₃)₂], 49.5(3''-OCH₃), 50.8(6-OCH₃), 171.1(C-9), 175.6(C-1). EI-MS *m/z* 1030(M^+).

Clarithromycinの合成 — 化合物(37) (2.8g, 2.7mmol)をメタノール(30ml)に溶解、10%パラジウム-炭素(450mg)、蟻酸(1.8ml, 4.8mmol)及び蟻酸ナトリウム(300mg, 4.8mmol)を加え60°Cで2時間攪拌した。触媒を濾去後、水(200ml)を加え、2*N*水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。析出してきた沈澱を濾取水洗、乾燥してオキシム体(26) (1.7g, 64.5%)を得た。化合物(26) (1.7g, 2.2mmol)、次亜硫酸ナトリウム(0.93g, 9mmol)及び蟻酸(0.2ml, 5.3mmol)をエタノール-水(8 ml/8ml)の混合溶液に加えゆっくりと還流しながら1.5時間加熱した。反応後、水(16ml)を加え溶液のpHを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で10以上とした。析出してきた clarithromycinの結晶を濾取、水洗、乾燥した。得量1.17g(化合物(36)から57%)。mp 223–225°C.

Clarithromycinの合成(別法) — Erythromycin 9-oxime (50g, 66.8mmol) と 2-chlorobenzyl chloride (12.36g, 76.8mmol) を DMF (150ml) に溶解, 65%水素化ナトリウム懸濁油溶液 (3.07g, 76.8mmol) を 0-5℃ で十分攪拌しながら加えた. 30分後 HMDS (28.17ml, 133.6ml) と塩化アンモニウム (5.36g, 100.2mmol) を添加, 35-40℃ で 2 時間攪拌を継続した. 冷却後, ヘプタン (350ml) で希釈した. 有機層を水洗, 乾燥, 溶媒を減圧下に留去すると 36 (72.35g) が得られた.

化合物 (36) (72.35g, 70.8mmol) を DMSO-THF (1:1) 溶液 (300ml) に溶解, ヨウ化メチル (5.4ml, 92mmol) ついで 85%水酸化カリウム粉末 (5.73g, 92mmol) を 0-5℃ で 30分間反応した. 50%ジメチルアミン水溶液 (25ml) を加えて反応をクエンチさせ, ヘプタン (400ml) と水 (200ml) の混合溶液中へ注いだ. 有機層を分取, 水洗, 乾燥した. 溶媒を減圧下に留去して 37 (68.2g, 93%) を泡状物質として得た.

化合物 (37) (68.2g, 65.9mmol) と蟻酸 (10ml, 263.6mmol) をメタノール (200ml) 中室温で 3 時間攪拌し, 1N水酸化ナトリウム水溶液 (800ml) を加えた. 析出してきた結晶を分取, メタノールより再結晶すると 6-O-methylerythromycin A 9-[O-(2-chlorobenzyl)oxime] (38.8g, 66%) を得た. mp 141-143℃. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 40.3 [3'-N(CH₃)₃], 49.5 (3"-OCH₃), 50.8 (6-OCH₃), 72.7 (=NOCH₂), 171.1 (C-9), 175.6 (C-1).

上記化合物 (19.38g, 21.8mmol), 酢酸 (6.25ml, 109mmol) 及び 10%パラジウム-炭素 (1.94g) をエタノール中, 水素ガス雰囲気下 22時間激しく攪拌した. 触媒を濾過したのち次亜硫酸ナトリウム (36.36g, 350mmol) と水 (100ml) を加えて穏やかに 4 時間加熱還流した. 反応後, 水 (200ml) に注加して析出してきた結晶を濾取, 水洗した. エタノールから再結晶して clarithromycin (11.86g, 73%) の無色針状結晶を得た.

ヨウ化メチルによる四級アンモニウム塩の生成 — ヨウ化メチル溶液とトリエチルアミン溶液を予め調製した. ヨウ化メチル (0.51g) を DMSO-THF (1:1) 溶液 (3ml) に溶解して, またトリエチルアミン (5.4ml) をメタノール (3ml) に溶解して調製した. 試料 (0.1mmol) を同じく DMSO-THF (1:1) 溶液 (1ml) に溶解, 室温で攪拌しつつヨウ化メチル溶液 (0.1ml, 1.2当量) を加えた. 0, 10, 30, 60分後反応液 (各 0.1ml) を採取してトリエチルアミン溶液 (0.1ml) に加えた. この溶液を HPLC で分析した.

第3章の実験

アセタールシリル化法

2',4''-O-Bis(trimethylsilyl)erythromycin A 9-oxime (38)の合成 — Erythromycin A 9-oxime (10g, 13.4mmol)を DMF (50ml)に溶解, 氷冷下ピリジン塩酸塩 (2.31g, 20mmol), ついで HMDS (4.3g, 26mmol)を加え室温で5時間攪拌した. 反応後2N水酸化ナトリウム溶液 (50ml)を加え酢酸エチル (100mlと50ml)で抽出した. 有機層を水, ついで飽和食塩水で洗浄, 硫酸マグネシウムで乾燥した. 減圧下に溶媒留去して38 (11.9g, 99%)を得た. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.11 [9H, s, 2'-OSi (CH_3)₃], 0.15 [9H, s, 4''-OSi (CH_3)₃], 2.21 [6H, 3'-N (CH_3)₂], 3.30 (3''-OCH₃), 8.05 (1H, =N-OH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 0.9 [4''-OSi (CH_3)₃], 1.0 [2'-OSi (CH_3)₃], 41.0 [3'-N (CH_3)₂], 49.8 (3''-OCH₃). EI-MS m/z 892 (M^+).

2',4''-O-Bis(trimethylsilyl)erythromycin A 9-[O-((1-isopropoxy)cyclohexyl)oxime] (39e)の合成 — 化合物 (38) (9.8g, 1.1mmol)をジクロロメタン (45ml)に溶解, 氷冷下ピリジン塩酸塩 (1.73g, 1.5mmol), ついで1,1-ジプロポキシシクロヘキサン (5g, 2.4mmol)をジクロロメタン (15ml)に溶解した溶液を加え室温で19時間攪拌した. 反応後, 溶液を2N水酸化ナトリウム水溶液に注加しジクロロメタンで抽出した. 有機層を水, ついで飽和食塩水で洗浄, 硫酸マグネシウムで乾燥した. 溶媒を減圧下に留去すると39e (10.7g, 94%)が得られた. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.08 [9H, s, 2'-OSi (CH_3)₃], 0.1 [9H, s, 4''-OSi (CH_3)₃], 2.20 [6H, 3'-N (CH_3)₂], 3.28 (3H, 3''-O-CH₃), 4.05 [1H, OCH (CH_3)₂]. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 0.91 [4''-OSi (CH_3)₃], 1.00 [2'-OSi (CH_3)₃], 40.99 [3'-N (CH_3)₂], 63.24 [OCH (CH_3)₂]. EI-MS m/z 1032 (M^+).

2',4''-O-Bis(trimethylsilyl)-6-O-methylethromycin A 9-[O-((1-isopropoxy)cyclohexyl)oxime] (40)の合成 — 化合物 (39e) (5.86g, 5.7mmol)を DMSO-THF (1:1) 溶液 (53ml)に溶解, 氷冷下ヨウ化メチル (0.915g, 6.4mmol), 続いて95%水酸化カリウム粉末 (0.38g, 6.4mmol)を加え室温で5時間攪拌した. 50%ジメチルアミン水溶液で反応をクエンチした後, 酢酸エチルで抽出, 水洗, 乾燥した.

溶媒を減圧で留去，40 (5.64g, 95%) の結晶を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.09 [9H, s, 2'-OSi(CH₃)₃], 0.15 [9H, s, 4''-OSi(CH₃)₃], 2.21 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 3.10 (3H, 6-OCH₃), 3.30 (3H, 3''-OCH₃), 4.10 [1H, OCH(CH₃)₂]. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 0.90 [4''-OSi(CH₃)₃], 1.06 [2'-OSi(CH₃)₃], 41.0 [3'-N(CH₃)₂], 51.11 (6-OCH₃), 62.82 [OCH(CH₃)₂]. EI-MS m/z 1046 (M^+).

Clarithromycinの合成 — 化合物(40) (5.64g, 5.4mmol), 次亜硫酸ナトリウム (3.37g, 10.8mmol) 及び蟻酸 (0.5g, 10.8mmol) をエタノール-水 (18ml/24ml) の混合溶液に加え6時間加熱還流した。反応後室温に戻して水 (40ml) に注加した。混合物の pH を1N水酸化ナトリウム溶液で10.3に調整した。析出してきた結晶を濾取，水洗した後乾燥した。エタノールから再結晶して clarithromycin (2.42g, 60%) の無色針状結晶を得た。mp 223-225°C.

第4章の実験

2'-O-Trimethylsilylerythromycin A (41)の合成 — Erythromycin (10g, 13.6mmol) を DMF (50ml) に溶解，chlorotrimethylsilane (2.05g, 18.9mmol) と triethylamine (2.76g, 27.3mmol) を加え室温で30分間攪拌した。ついで水に注加し酢酸エチルで抽出，食塩水で洗浄，乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィー (アセトン-n-ヘキサントリエチルアミン, 1:10:0.2) で精製し目的物 (2.6g, 24%) を得た。アセトニトリルより再結晶。mp 138-141°C [文献値³⁸⁾ : 120°C].

2'-O-Trimethylsilylerythromycin A 9-(O-allyloxime) (42)の合成 — Erythromycin A 9-(O-allyloxime) (2.0g, 2.53mmol) より上記と同様の方法で合成した (得量 : 0.7g, 32%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.11 [9H, s, 2'-OSi(CH₃)₃], 2.23 [6H, s, 3'-N(CH₃)₂], 3.32 (3H, s, 3''-OCH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 1.0 [2'-OSi(CH₃)₃], 41.1 [3'-N(CH₃)₂], 49.5 (3''-OCH₃), 171.3 (C-9), 175.6 (C-1). EI-MS m/z 860 (M^+).

6 位選択的メチル化の理論的計算方法

9-(*O*-Allyloxime) (42) の初期配位 (initial coordination) を作成するためにモデル画像プログラム MOLDA⁴³⁾ を使用した。

エネルギー極小化 (energy minimization) は半経験的分子軌道法 PM3⁴⁰⁾ を使って理論的計算を行った。

エリスロマイシン誘導体は化合物全体の分子軌道を計算するには原子数が余りにも多すぎるので、Fig. 18 のように分割して行った。

化合物 (41) と (42) のアニオンの安定性はまず各構造式の水素原子をメチル基に置換した化合物、すなわち、6-O⁻-41 (41a), 11-O⁻-41 (41b), 6-O⁻-42 (42a) 及び 11-O⁻-42 (42b) について PM3 を使って最適化し、次いで個々のトータルエネルギー (E_{41a}), (E_{41b}), (E_{42a}) 及び (E_{42b}) を算出して行った。アニオンの安定性の値は $\Delta E_{41a} - E_{41b}$ 及び $\Delta E_{42a} - E_{42b}$ の式から求めた。

参考文献

1. a) J. A. Washington, II., W. R. Wilson, *Mayo Clin. Proc.*, 60, 189 (1985)
b) J. A. Washington, II., W. R. Wilson, *Mayo Clin. Proc.*, 60, 271 (1985)
2. T. Lazarevski, G. Radobolja, S. Dzokic, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1031 (1987)
3. a) V. C. Stephens, J. W. Conine, H. W. Murphy, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48, 620 (1959)
b) C. E. Hoffhine, Jr., *U. S. Pat.*, 2,761,859 (1956)
4. a) S. G. d'Ambrieres, A. Lutz, J. C. Gasc, *Fr. Pat.*, 2,473,525 (1981)
b) SOUR PLIVA Farm., *Belg. Pat.*, 892,357 (1981)
5. S. Morimoto, Y. Takahashi, Y. Watanabe, S. Omura, *J. Antibiotics*, 37, 187 (1984)
6. E. H. Flynn, H. W. Murphy, R. E. MacMahorn, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3104 (1955)
7. Y. Watanabe, T. Adachi, T. Asaka, M. Kashimura, S. Morimoto, *Heterocycles*, 31, 2121 (1990)
8. S. Morimoto, T. Adachi, Y. Misawa, T. Nagate, Y. Watanabe, S. Omura, *J. Antibiotics*, 43, 544 (1990)
9. E. H. Massey, B. Kitchell, L. D. Martin, K. Gerson, H. W. Murphy, *Tetrahedron Lett.*, 157 (1970)
10. S. Dzokic, Z. Tamburasev, *Tetrahedron Lett.*, 1645 (1967)
11. G. H. Timms, E. Wildsmith, *Tetrahedron Lett.*, 195 (1971)
12. Y. Watanabe, S. Morimoto, M. Goi, M. Mitsukuchi, Z. Nakagami, T. Eguchi, K. Sota, *U. S. Pat.*, 4,672,109 (1987)
13. Y. Watanabe, S. Morimoto, T. Adachi, M. Kashimura, T. Asaka, *J. Antibiotics*, 46, 647 (1993)
14. C. A. Brown, D. Barton, *Synthesis*, 434 (1974)
15. A. Metz, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 12, 846 (1973)
16. I. J. Pachter, M. C. Kloeziel, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1321 (1952)
17. a) Y. Kikugawa, Y. Miyake, *Synthesis*, 461 (1981)
b) Y. Kikugawa, *Synthesis*, 460 (1981)

18. D.R. Benedict, T.A. Biancki, L.A. Cate, *Synthesis*, 428 (1979)
19. J.-C. Gasc, S.G.D' Ambrieres, A. Lutz, J.-F. Chantot, *J. Antibiotics*, 44, 313 (1991)
20. S. Morimoto, Y. Misawa, T. Adachi, T. Nagate, Y. Watanabe, S. Omura, *J. Antibiotics*, 43, 286 (1990)
21. G.M. Bright, J.R. Hauske, *U.S. Pat.*, 4,465,674 (1984)
22. Pliva Pharm. Chem. Food and Cosmic Ind. *Japan Kokai Tokkyo Koho*, 60-38,393 (1985)
23. R.S. Egan, L.A. Freiberg, W.H. Washburn, *J. Org. Chem.*, 39, 2492 (1974)
24. J.R. Maloney, R.E. Lyle, J.E. Saavedra, G.G. Lyle, *Synthesis*, 212 (1978)
25. M. Nitta, I. Sasaki, H. Miyano, T. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc., Japan*, 57, 3357 (1984)
26. E.J. Corey, M. Petrzika, Y. Ueda, *Helv. Chim. Acta*, 60, 2294 (1977)
27. I. Vlattas, L.D. Vecchia, J.J. Fitt, *J. Org. Chem.*, 38, 3749 (1973)
28. T. Yamada, K. Goto, Y. Mitsuda, T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 4557 (1987)
29. E.J. Corey, P.B. Hopkins, S.K.S. Yoo, K.P. Nambier, J.R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 7131 (1979)
30. P.M. Pojer, *Australian J. Chem.*, 32, 201 (1979)
31. S.H. Pine, J.M. Chemerda, M.A. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, 31, 3446 (1966)
32. a) B. ElAmin, G.M. Anantharamaiah, G.P. Royer, G.E. Means, *J. Org. Chem.*, 44, 3492 (1979)
 b) A.M. Felix, E.P. Heimer, T.J. Lambros, C. Tzoigraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, 43, 4194 (1978)
33. Y. Watanabe, M. Kashimura, T. Asaka, T. Adachi, S. Morimoto, *Heterocycles*, 36, 761 (1993)
34. Y. Watanabe, M. Kashimura, T. Asaka, T. Adachi, S. Morimoto, *Heterocycles*, 36, 243 (1993)
35. M. Shamma, N.C. Deno, J.F. Remar, *Tetrahedron Lett.*, 1375 (1966)
36. B. ElAmin, G.M. Anantharamaiah, G.R. Rayer, G.E. Means, *J. Org. Chem.*, 44, 3442 (1979)

37. Y.Watanabe, T.Adachi, T.Asaka, M.Kashimura, T. Matsunaga, S.Morimoto, *J. Antibiotics*, 46, 1163 (1993)
38. H.Faibl, R.G.Stein, *U. S. Pat.*, 4,640,910 (1987)
39. T.W.Greene, P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., J.Wily & Sons Inc., New York, 1991, 178
40. J.J.P. Stewart, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 4, 1 (1990)
41. Y.Kawashima, S.Morimoto, T.Matsunaga, T.Adachi, Y.Watanabe, K.Hatayama, S.Hirono, I.Moriguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 1485 (1990)
42. T.Adachi, J.Sasaki, S.Omura, *J.Antibiotics*, 42, 1433 (1989)
43. MOLDA & GRIMM ver 5.1, Science House Co., Tokyo, 1988